



## コステロ症候群・CFC 症候群の全国実態調査とその病態の解明に関する研究

著者	阿部 裕
学位授与機関	Tohoku University
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/54501">http://hdl.handle.net/10097/54501</a>

博士論文

コステロ症候群・CFC 症候群の全国実態調査と  
その病態の解明に関する研究

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

発生・発達医学講座 小児病態学分野

阿部裕

## 目次

1. 要約	・ ・ ・ ・ ・ P.2
2. 研究背景	・ ・ ・ ・ ・ P.4
3. 目的	・ ・ ・ ・ ・ P.8
4. 研究方法	・ ・ ・ ・ ・ P.9
5. 結果	・ ・ ・ ・ ・ P.14
6. 考察	・ ・ ・ ・ ・ P.18
7. 結論	・ ・ ・ ・ ・ P.24
8. 謝辞	・ ・ ・ ・ ・ P.25
9. 引用文献	・ ・ ・ ・ ・ P.26
10. 図の説明	・ ・ ・ ・ ・ P.35
11. 表	・ ・ ・ ・ ・ P.38
12. 図	・ ・ ・ ・ ・ P.57

## 1. 要約

コステロ症候群と cardio-facio-cutaneous (CFC) 症候群は特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を特徴とする、ヌーナン症候群類似の常染色体優性遺伝性疾患である。これまでにコステロ症候群と CFC 症候群の原因遺伝子がそれぞれ *HRAS* と *KRAS*・*BRAF*・*MAP2K1/2* であることが明らかになった。原因遺伝子の発見以降、それぞれの疾患において世界中でおよそ 150 人の患者が報告されている。しかしながら、これまでコステロ症候群・CFC 症候群の日本国内の患者数や自然歴に関しては不明であった。本研究では両疾患の日本における患者数、自然歴、悪性腫瘍の合併率、長期的な生命予後について明らかにし、臨床症状と遺伝子型との関連について検討するために全国疫学調査を行った。全国調査の一次調査において 1127 施設から 856 の回答を得た（回答率 76%）。*HRAS* 変異陽性のコステロ症候群患者 54 人、*KRAS*、*BRAF* および *MAP2K1/2* のいずれかの変異陽性の CFC 症候群患者 54 人の回答があった。さらに遺伝子解析希望例 42 人に対し解析を行い、新たにコステロ症候群 9 人、CFC 症候群 8 人を同定した。日本におけるコステロ症候群・CFC 症候群の患者数を推計すると、それぞれ 99 人（95%信頼区間, 77-120）、157 人（95%信頼区間, 86-229）であり、有病率はそれぞれ 1,290,000 人に 1 人、810,000 人に 1 人であった。二次調査では 18 歳から 32 歳までの成人症例がコステロ症候群 6 人、CFC 症候群 9 人の合計 15 人報告された。臨床症状に関しては、肥大型心筋症が 15 人中 6 人、肺動脈狭窄が 15 人中 4 人、不整脈が 15 人中 3 人、脳構造異常が 15 人中 5 人、けいれんが 15 人中 7 人報告された。悪性腫瘍合併症例の報告はなかった。ADL に関する項目では、成人症例 15 人中 10 人は自立歩行が可能で、7 人が会話によるコミュニケーションが可能であった。CFC 症候群と診断されている寝たきりの症例 2 人を除いた 13 人では自立経口摂取が可能であった。成人症例 15 例全例で精神発達遅滞を認めた

が、11 人は入院加療の必要がなく自宅に居住していた。

今回の解析では成人症例 15 例全例で精神発達遅滞を認めたものの、自立歩行・自立経口摂取・簡単な会話が可能な症例も多く、また入院の必要がなく自宅で生活している症例も多く存在することが明らかとなった。32 歳以上の症例は報告がなかったが、本研究では調査対象機関を主に小児科としており、特に臨床症状の軽い症例は見逃されている可能性があるため、実際には32歳以上の患者も存在するものと考えられる。より高い年齢の症例の情報を集積し、成人後の自然歴をさらに明らかにしていくためには、本研究で報告された症例について今後も長期的にフォローアップを継続していく必要がある。今回用いた調査方法はこれまでに、モヤモヤ病や重症筋無力症などの難治性疾患の全国疫学調査に用いられてきた。この方法は、行政等の支援がなくても研究室レベルで全国疫学調査の完遂が可能であり、また小規模な病院まで含めた日本全国の病院について、効率的に情報収集することが可能であるため、稀な疾患の有病率の推計に有効である。回答率は患者数の推計の際に標準誤差を最小にするために重要であるが、本研究の回答率は 76%であり同じ調査方法を用いて実施された過去の 8 つの全国調査の回答率のなかでは最も高値であった。今回の研究では、2 名において RAS/MAPK シグナル伝達経路に関連する 2 つの分子に変異が同定された。このような RAS/MAPK シグナル伝達経路に存在するもう一つの変異が表現型を修飾している可能性について検討していくためには、さらなる詳細な検討と症例の集積が必要であると考えられた。本研究では CFC 症候群でも血液悪性腫瘍合併例が 2 名報告され、CFC 症候群でもコストロ症候群と同様に、遺伝子診断とその後の腫瘍スクリーニングのためのフォローアップの重要性が示唆された。

## 2. 研究背景

ヒト発生異常（先天異常）症は新生児の約 1.5～2%に生じるとされ、その原因は、外的要因（有害物質の曝露、感染、栄養）と遺伝的要因に分類される。遺伝的要因として、種々の染色体異常や単一遺伝子異常が知られているが、まだ原因不明のものも多い。単一遺伝子異常を示す先天異常の原因として、数々のシグナル伝達経路に属する分子が同定されてきている。

RAS/MAPK (mitogen-activated protein kinase) シグナル伝達経路は、細胞の増殖・分化・死を制御するシグナル伝達経路である（図 1）。活性化した RAS が RAF を活性化し、RAF が下流の MEK1/2 の 2 つのセリン残基をリン酸化し、MEK1/2 が ERK1/2 のスレオニン残基・チロシン残基をリン酸化することによりシグナルが伝達される。活性化した ERK1/2 は核の中に移行して ELK-1、Sap-1 などの転写因子を活性化するとともに、細胞質で RSK (ribosomal S6 kinase) や MNK (MAP kinase interacting kinase) をリン酸化する。2005 年からの 3 年間に東北大学遺伝病学分野からの報告を中心として、RAS/MAPK シグナル伝達経路を構成する分子群[Harvey-RAS (*HRAS*)、Kirsten-RAS (*KRAS*)、B 型 RAF キナーゼ (*BRAF*)、Mitogen-activated protein kinase kinase 1 (*MAP2K1*、*MEK1*)、Mitogen-activated protein kinase kinase 2 (*MAP2K2*、*MEK2*)、Son of Sevenless 1 (*SOS1*)、RAF キナーゼ 1 (*RAF1*)] の、生殖細胞系列（受精卵に端を発し全身にその変異をもつこと）での遺伝子変異をもつ先天異常症候群が明らかになった<sup>1),2),3)</sup>。

コステロ症候群 (OMIM 218040) は 1971 年に初めて報告された稀な先天異常症候群であり<sup>4)</sup>、特徴的な顔貌、カールした毛髪、心合併症（肥大型心筋症・不整脈）、手背・足底の緩い皮膚、手関節の可動性亢進、精神発達遅滞、鼻部のパピローマなどを特徴とする<sup>5)</sup>(表 1)。コステロ症候群は、2 歳頃までに哺乳障害、成長障害（チューブ栄養でも体重の増加が見られない）、過敏性(不機嫌でよく泣く、小さな音に過敏に

反応する、人見知りが強い、手や足に触ると嫌がる、口腔内過敏性)、睡眠障害(寝つきが悪い、夜間頻回に目を覚ます、眠りが浅い)などを示すが、2歳頃にそれが改善し、その後、精神運動の発達が見られるという特異的な発達パターンをとる。

Cardio-facio-cutaneous (CFC) 症候群 (OMIM 115150) は 1986 年に初めて報告された先天異常症候群で<sup>6)</sup>、特徴的な顔貌、肺動脈狭窄や心房中隔欠損症・肥大型心筋症などの心疾患、疎で脆弱な毛髪や過剰な角化、および全身性の魚鱗癬様皮膚などの皮膚症状を呈する。顔貌は、側頭部の狭小、眉や上眼瞼部の低形成が特徴的であるが、必ずしも顕著でない場合もある。コステロ症候群に特徴的とされた手足の緩い皮膚、しわの深い手掌・足底、色黒は CFC 症候群でも見られるため両者の鑑別は困難な場合もある。

これらの症候群はヌーナン症候群 (OMIM 163950) と臨床症状が重複している。ヌーナン症候群は特異的顔貌(眼間開離、眼裂斜下、眼瞼下垂など)、低身長、骨格の異常(翼状頸、外反肘、胸郭異常など)、心疾患(肺動脈狭窄、心房中隔欠損症、肥大型心筋症など)を主症状とする先天異常症候群である。停留精巣、出血傾向(第VIII、XI、XII 因子などの因子の部分欠損、血小板減少など)、知能障害、感音性難聴、胎児水腫などをしばしば伴う。稀ではあるが、白血病(juvenile myelomonocytic leukemia、以下 JMML と略す)などをはじめとする腫瘍性病変を合併することがある。

ヌーナン症候群の家系のリンケージ解析では 12q24 に連鎖が認められていたが、2001 年に Tartaglia らが 12q24 にあるチロシンホスファターゼ SHP-2 をコードする *PTPN11* に遺伝子変異を同定した<sup>7)</sup>。その後、*PTPN11* 変異はヌーナン症候群の 50% に同定されたが、残りの患者や類縁疾患のコステロ症候群や CFC 症候群には同定されなかった。

2005年に、東北大学遺伝病学分野ではコステロ症候群の原因遺伝子が*HRAS*であることを同定し<sup>8)</sup>、さらにCFC症候群において*KRAS*、*BRAF*、*MAP2K1/2* (MEK1/2) の変異を報告した<sup>9), 10)</sup>。ヌーナン症候群においてはこれまでに*PTPN11*、*SOS1*、*KRAS*、*RAF1*および*NRAS*のミスセンス変異が同定されている<sup>11), 12), 13), 14), 15), 16)</sup>。*KRAS* 変異はCFC症候群とヌーナン症候群の臨床症状を持つ患者の両方で同定された。これまでに*KRAS*の遺伝子型と臨床病型との関連については明らかになっていない。*KRAS*のV14I変異はヌーナン症候群で比較的頻度が高い変異で、D153V変異はCFC症候群とヌーナン症候群両方に同定されている。がんでみられるのと同じG12S変異は1例で同定されている。2009年には、抜けやすい毛髪を伴うヌーナン様症候群 (OMIM 613563) において*SHOC2*の変異が同定された<sup>17)</sup>。さらに2010年には、*CBL*のヘテロでの変異がヌーナン症候群様の表現型を引き起こすことが報告された。*CBL*変異はJMML患者の10-15%で同定され、その大部分は生殖細胞系列の変異を持つことが報告されている<sup>18), 19), 20)</sup>。また、LEOPARD症候群 (Lentiginos, ECG abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormalities of genitalia, Retardation of growth, Deafness症候群) (OMIM 151100, 611554) においても*PTPN11*と*RAF1*の変異が報告されている<sup>21), 22)</sup>。これらの遺伝子を原因とする疾患は臨床的にも類似しており、RAS/MAPKシグナル伝達経路に異常をもつ疾患として新しい疾患概念が確立された (The RAS/MAPK症候群)<sup>1), 23)</sup>。

コステロ症候群と CFC 症候群に関して、両疾患で共通する臨床症状と、それぞれの疾患に特徴的な臨床症状が報告されている。両方の疾患に共通の臨床症状としては、特異的顔貌があり、コステロ症候群では、ふっくらとした頬・大きな鼻と口が特徴的であり、CFC 症候群では前額部突出・側頭部狭小・眼窩上縁の低形成が特徴的である。手掌・足底の深いしわはコステロ症候群に特徴的な症状であるが、CFC 症候群でも



30%の患者で認められることが報告されている<sup>24)</sup>。心疾患は両疾患で高頻度に認められる症状である。これまでの報告によると、コストロ症候群の患者では61%で肥大型心筋症が認められ、44%で先天性心疾患が、56%で不整脈が認められる。一方、CFC症候群の患者では36%で肥大型心筋症が、45%で先天性心疾患が、9%で不整脈が認められる<sup>25)</sup>。コストロ症候群の患者のおよそ10~15%で膀胱移行上皮癌・横紋筋肉腫・神経芽細胞腫等の悪性腫瘍の合併が報告されている<sup>1)</sup>。CFC症候群においては悪性腫瘍の合併はほとんど報告されなかったが、東北大学遺伝病学分野では*BRAF*変異を持つCFC症候群の患者において急性リンパ性白血病と非ホジキンリンパ腫を合併した患者をそれぞれ報告した<sup>9), 26), 27)</sup>。

これらの疾患では、原因遺伝子の同定に伴い報告される患者数も増加している。これまでに少なくともコストロ症候群では世界中で150人が遺伝子診断されており<sup>25)</sup>、CFC症候群も100人以上が報告されている。全世界ではCFC症候群の患者数はおよそ200~300人と推定されているが、臨床症状が軽度な患者では診断されていない可能性もある<sup>28)</sup>。コストロ症候群・CFC症候群に関してこれまで臨床疫学的研究は実施されておらず、臨床疫学的特徴について不明な点が多く残っている。本研究では両疾患の正確な患者数、自然歴、生命予後や悪性腫瘍の合併率について明らかにするため、全国臨床疫学研究を実施した。

### 3. 目的

- (1) 全国疫学調査を実施し日本におけるコストロ症候群・CFC 症候群の臨床疫学的特徴（患者数、有病率、臨床症状、予後、腫瘍発生率など）を明らかにする。
- (2) コストロ症候群・CFC 症候群の成人症例について、患者数や年齢分布、ADL (Activities of Daily Living) について検討し、両疾患の成人後の自然歴や長期予後について明らかにする。

## 4. 研究方法

### (1) 一次調査

厚生労働省難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班の刊行による「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版（厚労省、永井班）」に則って全国疫学調査を実施した<sup>29)</sup>。これまでに同じ調査方法を用いて、モヤモヤ病、腭炎、突発性難聴等の難治性疾患の全国調査が実施されている<sup>30), 31), 32)</sup>。この調査方法は一次調査と二次調査の二段階の調査から成っている。一次調査は全国のコステロ症候群・CFC症候群の患者数の推計を目的とし、二次調査は両疾患の臨床疫学的特徴を明らかにすることを目的としている。

2008年の全国病院リスト（R&D Co.LTD刊行、名古屋）に基づき、日本の全病院の小児科をリストアップし、病院の種類（大学病院、一般病院など）や病床数に基づき7つの階層に分類した。これらの階層からそれぞれランダムに調査対象機関を抽出した。抽出率は、100床以下、100～199床、200～299床、300～399床、400～499床、500床以上の一般病院についてそれぞれ5%、10%、20%、40%、80%、100%とした<sup>30)</sup>。大学病院は100%の抽出率とし、大学病院に在籍する小児科医205人、および産婦人科・遺伝科・眼科など診療科の医師44人に調査票を郵送した（補足.表1）。さらに、これまでに東北大学遺伝病学分野にコステロ症候群・CFC症候群の遺伝子解析を依頼した29人の医師について、これらの医師が在籍する施設を特別階層病院として分類し、これらの施設全てに調査票を郵送した。また成人症例を把握する為に重症心身障害者施設205施設にも調査票を郵送した。

一次調査として、2009年10月からこれらの対象医療機関に対し調査票とコステロ症候群・CFC症候群の概要を説明した説明書を郵送した。一次調査の調査票は簡単な内容とし、① *HRAS*変異陽性のコステロ症候群患者数、② *KRAS*・*BRAF*・*MAP2K1/2*

(MEK1/2) 変異陽性のCFC症候群患者数、③ 遺伝子解析未施行で臨床症状より両疾患が疑われる患者数、④ その中で遺伝子解析を希望する患者数、の4項目とした。説明書には、家族から承諾が得られている患者の顔写真を掲載した。2009年11月30日の締め切りまでに返答のなかった施設に対して、2009年12月、督促状を郵送した。全ての一次調査が終了後、返答のあった施設に対して礼状を郵送した。

## (2) 臨床診断症例に対する遺伝子解析

臨床的にコステロ症候群・CFC症候群が疑われる42人に対し遺伝子解析を行った。*HRAS*の全4エクソン、およびこれまでにCFC症候群患者で遺伝子変異の報告がある*BRAF*・*MAP2K1/2* (MEK1/2)・*KRAS*の中の14エクソン (*BRAF*のエクソン6、11～16、*MAP2K1*のエクソン2、3、*MAP2K2*のエクソン2、3、*KRAS*のエクソン1、2、4b) について一次スクリーニング遺伝子解析を実施した (図2)。一次スクリーニング遺伝子解析で変異が同定されなかった症例について、ヌーナン症候群とその関連疾患の原因遺伝子を含めた包括的遺伝子解析を実施した (*BRAF*・*MAP2K1/2*・*KRAS*の残りのエクソン、*PTPN11*の全15エクソン、*NRAS*の全4エクソン、*RAF1*の全17エクソン、*SOS1*の全23エクソン、*SHOC2*のエクソン1)。さらに一次スクリーニング遺伝子解析で変異が同定されなかった症例について共同研究者である5人の奇形症候群専門医による顔写真および臨床症状の評価を行った (お茶の水女子大学 川目裕先生、大阪府立母子保健総合医療センター 岡本伸彦先生、神奈川県立こども医療センター 黒澤健司先生、埼玉県立小児医療センター 大橋博文先生、愛知県心身障害者コロニー中央病院 水野誠司先生)。

## ① PCR法による各遺伝子の増幅

遺伝子解析では、最初に対象者の末梢血白血球からゲノムDNAを分離し、各遺伝子のエクソンおよびエクソン・イントロン境界域を含む部分をPCR法によって増幅した。GenBankシーケンス情報に基づきプライマーを作成した(補足.表2)。プライマーの5' 端および3' 端には、シーケンスプライマーとして使用するためにM13 forward およびM13 reverse配列を付加した。PCR反応には、ゲノムDNA100ngをPCR反応液[PCRバッファー(100 mM Tris-HCl (pH 8.3) , 500 mM KCl, 15 mM MgCl<sub>2</sub>) 3  $\mu$  l、2.5 mM dNTP 2.6  $\mu$  l、10%(v/v)DMSO 3  $\mu$  l、各プライマー(2.4  $\mu$  M) 10  $\mu$  l、5単位/ $\mu$  lのTaq DNA ポリメラーゼ 0.3  $\mu$  l]に混和し、超純水を加えて合計30  $\mu$  lとし、GeneAmp® PCR system 9700 (Applied Biosystems)を用いて増幅反応を行った。PCRの反応条件は、初期変性 94°C, 3分間を行った後、熱変性94°C, 15秒→アニーリング15秒 (温度は補足.表2参照) →伸長反応72°C, 40秒のサイクルを37回繰り返した後、72°C, 3分間で最終伸長とした。反応液を2%アガロースゲルにて電気泳動し、PCR産物を確認した後、マルチスクリーン96ウェルプレート® (Millipore) を用いて精製した。

## ②ダイターミネーター法によるダイレクトシーケンス

次に精製したPCR産物を用いて、シーケンス反応液[PCR精製物2  $\mu$  l、BigDye® Terminator (Applied Biosystems)1  $\mu$  l、BigDye® Terminator シーケンシングバッファー 1.5  $\mu$  l、M13プライマー(10  $\mu$  M) 1  $\mu$  l、H<sub>2</sub>O 4.5  $\mu$  l]をBigDye Terminator法により GeneAmp® PCR system 9700を用いて増幅反応を行った。PCRの反応条件は初期変性 95°C, 1分を行った後、熱変性95°C, 10秒→アニーリング50°C, 5秒→伸長反応60°C, 2分 30秒のサイクルを40回、60°C 1 分で最終伸長とした。シーケンス反応産物は CleanSeq® (Beckman Coulter)を用いて精製した後、HiDiホルムアミドにより希釈し、3500xLジェネティックアナライザ(Applied Biosystems)により遺伝子配列を決定した。

### (3) 二次調査

二次調査は一次調査でコステロ症候群・CFC症候群の患者の報告があった施設を対象として実施した。コステロ症候群・CFC症候群患者に関して、年齢、性別、成長・発達、心疾患、中枢神経系異常(CTおよびMRI検査における異常所見の有無、けいれんの有無)、頭蓋顔面の特徴、筋骨格系の異常、皮膚の異常、腫瘍の有無、遺伝子変異の塩基置換・アミノ酸置換、および遺伝子解析が実施された施設、等の詳細な情報を収集した。重複報告症例については患者の年齢、性別、遺伝子変異型等の情報に基づき除いた。

本研究における遺伝子解析研究は3省庁の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って行った。本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている(承認番号 2006-233)。検体の採取および遺伝子解析に関しては全ての患者または患者家族からインフォームドコンセントを得ている。また疫学研究に関しては疫学研究に関する倫理指針に沿って行った。疫学研究に関して、東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている(承認番号 2009-256)。

### (4) 有病率の推計

患者数および有病率は「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版(厚労省、永井班)」の中の計算式に則って算出した<sup>29)</sup>。まず、一次調査で報告のあった遺伝子変異陽性のコステロ症候群・CFC症候群患者数と、今回の研究で新たに診断した遺伝子変異陽性患者数とから、一次調査で回答のあった施設における患者数を推計した。この推計は、遺伝子解析を実施した患者と臨床診断症例で遺伝子解析を実施していない患者との間で、遺伝子変異陽性患者の頻度に差がない、という仮定に基づいている。今回の調査で新たに診断された遺伝子変異陽性患者数( $PD_k$ )

を今回の調査で実際に遺伝子解析を実施した患者数 ( $PA_k$ ) で除した比から、一次調査で報告された臨床診断症例 (疑い例) ( $PS_k$ ) 中の遺伝子変異陽性患者数を推計した

$$\left(PS_k \frac{PD_k}{PA_k}\right).$$

階層 $k$ において一次調査で回答のあった病院における全患者数 ( $\sum_i iN_{ki}$ )

は次のように推計される。 $PR_k$ は一次調査で報告された遺伝変異陽性患者数を表す。

$$\sum_i iN_{ki} = PR_k + PS_k \frac{PD_k}{PA_k}$$

一次調査で回答のあった施設と回答のなかった施設とで遺伝子変異陽性患者の頻度に差がない、という仮定のもと、リストアップした全病院の全患者数を推計した。階層 $k$ における患者数は次のように推計される。

$$\begin{aligned}\hat{\alpha}_k &= \frac{1}{SRT_k RRT_k} \left( \sum_i iN_{ki} \right) \\ &= \frac{1}{\frac{NS_k}{n_k} \frac{N_k}{NS_k}} \left( \sum_i iN_{ki} \right) \\ &= \frac{n_k}{N_k} \left( \sum_i iN_{ki} \right)\end{aligned}$$

$SRT_k$ 、 $RRT_k$ 、 $NS_k$ 、 $n_k$ 、 $N_k$ 、 $N_{ki}$ はそれぞれ抽出率、回答率、抽出した施設数、リストアップした全施設数、回答のあった施設数、階層 $k$ において患者数が $i$ であった施設数を示す。 $\hat{\alpha}_k$ の95%信頼区間 (CI; Confidence interval) は同じ方法で実施された全国調査で用いられている方法に則って算出した<sup>30)</sup>。有病率の推計では、一次調査で報告のあったコストロ症候群の死亡症例5名は除いた。有病率の推計にあたっては日本の人口を総務省統計局発表の人口推計(2009年)より引用した。

## 5. 研究結果

### (1) 患者数の推計

一次調査の結果と臨床診断例に対して実施した遺伝子解析の結果を表1.に示した。一次調査では、1127施設に質問表を郵送し856施設から回答があった。*HRAS*変異陽性のコストロ症候群は死亡症例5人を含む54人の報告があり、*KRAS・BRAF・MAP2K1/2*変異陽性のCFC症候群患者は54人の報告があった。精神発達遅滞や成長障害、肥大型心筋症や先天性心奇形、伸びの良い皮膚や手掌・足底の深いしわなどの臨床症状から臨床的にコストロ症候群・CFC症候群と診断され、遺伝子解析が未施行の患者は114人報告があった。そのうちの42人で本人または家族より遺伝子解析の希望があり遺伝子解析を実施した。遺伝子解析ではコストロ症候群9人とCFC症候群8人を同定した(図2、表2)。その結果全体では、コストロ症候群63人、CFC症候群62人が同定された。それぞれの階層に設定した抽出率と臨床的に疑われている症例の中の遺伝子変異陽性例の存在を考慮し、日本国内のコストロ症候群・CFC症候群の全患者数をそれぞれ99人(95%信頼区間, 77-120)、157人(95%信頼区間, 86-229)と推計した。コストロ症候群・CFC症候群の有病率はそれぞれ1,290,000人に1人、810,000人に1人と推計された。

### (2) 遺伝子解析の結果

臨床症状よりコストロ症候群・CFC症候群が疑われ、検査の同意が得られた42人に対して実施した一次スクリーニング遺伝子解析ではコストロ症候群が9人、CFC症候群が8人同定された(図2)。*HRAS*変異陽性9人中8人ではp.G12S変異を、残りの1人ではp.K117R変異を同定した。CFC症候群8人中6人では*BRAF*変異(p.G464R、p.V471F、p.K601T、p.D638E変異がそれぞれ1人、p.V487G変異が2人)を、2人では*KRAS*変異



(p.D153V、p.F156L) を同定した。CFC症候群患者で報告のある変異である*BRAF*のp.G464R変異<sup>33)</sup>を持つ症例では、これまでに報告のない*KRAS*のc.547\_552delACCAAG (p.T183\_K184del) という変異を有していた。この症例では両親について遺伝子解析の同意が得られなかったため、この*KRAS*変異が病因かどうかは不明であった。引き続き実施したヌーナン症候群類縁疾患の原因遺伝子の包括的な遺伝子解析では5人で*RAF1*変異 (p.S257L、p.L251P、p.P261S) を同定した。5人中4人では周産期に羊水過多や胎児仮死、胸水貯留、肥大型心筋症を呈した。1症例で*SOS1*のp.D309Yを同定した。さらにこの患者ではこれまでに報告のない*KRAS4A*のp.Y166H変異を同定した。この患者の父親は無症状であったが、同じ*KRAS4A*変異が同定されたため、この*KRAS4A*変異は多型であると考えられた。*RAF1*変異陽性の5人と*SOS1*変異陽性の1人はヌーナン症候群と診断した。残りの19症例では遺伝子変異が同定されず、そのうち6人では共同研究者である奇形症候群専門医5人による臨床症状の評価に基づき、顔貌の特徴や臨床症状がヌーナン症候群とその関連疾患に合致しないため解析を終了とした。残りの13人では引き続き解析を継続中である。

### (3) 臨床症状の特徴

一次調査で報告された患者と遺伝子解析で新たに診断した患者とを合わせたコストロ症候群63人中43人、およびCFC症候群62人中54人から臨床症状に関する詳細な情報を得た (表3)。コストロ症候群では男性17人と女性25人が、CFC症候群では男性28人と女性24人が報告された。コストロ症候群の中の26人<sup>8), 34)</sup>と、CFC症候群の中の10人は私たちがすでに報告した症例であった<sup>9), 35)</sup>。コストロ症候群43人中、*HRAS*のp.G12Sが27人、p.G12Aが5人、p.G13Dが2人、p.G12C、p.G12V、p.G12D、p.K117Rが

それぞれ1人であった。CFC症候群患者では、54人中それぞれ38人（70%）が*BRAF*変異、8人（15%）が*MAP2K1/2*変異、8人（15%）が*KRAS*変異であった。

両疾患で出生後の哺乳障害と精神発達遅滞は95%以上で認められた（表3）。コストロ症候群とCFC症候群で低身長はそれぞれ72%、82%で認められた。肥大型心筋症と不整脈の頻度はCFC症候群患者に比べてコストロ症候群患者で有意に高かった。一方、肺動脈狭窄の頻度はコストロ症候群に比べてCFC症候群で有意に高かった。CTおよびMRI検査による脳構造異常はコストロ症候群8人で認められた。8人中2人がキアリ奇形I型、2人が水頭症、1人が大脳皮質萎縮、1人が水頭症と大脳皮質萎縮、1人が小脳扁桃下垂、1人が脳室拡大と脳梁菲薄化を認めた。CFC症候群では7人が脳構造異常を認めた。7人中2人が脳梁菲薄化、1人が大脳皮質萎縮、1人が大脳皮質萎縮と脳梁菲薄化、大脳白質容量低下、1人が脳室拡大、1人が脳室拡大と小脳虫部低形成を認めた。皮膚所見に関して、柔らかい皮膚、手掌・足底の深いしわはCFC症候群患者に比べてコストロ症候群患者で有意に多く認められた。コストロ症候群4人で悪性腫瘍の合併を認めた（膀胱癌、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫）。CFC症候群でそれぞれ急性リンパ性白血病と非ホジキンリンパ腫を合併した2人は以前に報告されている<sup>26), 27)</sup>。コストロ症候群では死亡症例が5人報告された。5人のうち2人はそれぞれ神経芽細胞腫と横紋筋肉腫が原因であった。1人は18ヶ月時に頻脈誘発性心筋症で死亡した。

二次調査で報告されたコストロ症候群38人とCFC症候群53人の年齢分布を図3に示す。両疾患ともに5才にピークを認めた。コストロ症候群で最年長の症例は22歳であり、CFC症候群で最年長の症例は32才であった。18歳～32歳までの成人症例が、コストロ症候群で6人、CFC症候群で9人報告された（表4）。成人症例15人中、腫瘍に関してはパピローマ4人、血管腫5人、パピローマと腎血管脂肪腫および多発性胆嚢ポリープの合併が1人報告されたが悪性腫瘍合併症例の報告はなかった。心臓に関しては、

肥大型心筋症が15人中6人、肺動脈狭窄が15人中4人、不整脈が15人中3人で報告があった。脳構造異常は15人中5人で報告があり、アーノルドキアリ奇形I型が1人、大脳皮質萎縮が1人、脳室拡大が1人、脳室周囲白質軟化症と脳室拡大を認めた症例が1人、大脳皮質萎縮と大脳白質容量低下、および脳梁菲薄化を認めた症例が1人であった。精神発達遅滞は15人全例で認め、8人は重度の遅滞を認めた。けいれんは15人中7人で報告された。成人症例15人のADL（Activities of Daily Living）に関する解析では、歩行に関しては10人が自立歩行可能、1人が歩様異常を認め、1人が杖歩行、1人が車いす使用であった。2人は寝たきりであった。15人中3人は日常会話が可能であった。簡単な会話は5人、2語文は3人が可能であった。12人は自宅に居住していた。3人は養護学校または普通学校の特別クラスを卒業しており、9人は職業訓練学校に通学中であった。13人では自立経口摂取可能であり、そのうち2人では時々介助が必要であった。CFC症候群と診断されている寝たきりの症例2人では食事・排泄に関して完全介助が必要であった。このうち1人は*BRAF*のQ257Rを持つ25歳の男性で、生後5ヶ月時よりウエスト症候群を発症し、以後てんかんは極めて難治性に経過し、有意語や座位の獲得のない最重度精神遅滞であった。もう1人は*BRAF*のF595Lを持つ21歳の女性で生後4ヶ月時よりウエスト症候群を発症し、現在も難治性の部分てんかんがあり有意語や座位の獲得のない最重度精神遅滞であった。

*KRAS*・*BRAF*・*MAP2K1/2*変異陽性患者間で臨床症状を比較した（補足表3）。カールした毛髪、皮膚の過剰角化は*KRAS*変異陽性患者に比べ*BRAF*変異陽性患者で有意に多く認めた。肥大型心筋症は*MAP2K1/2*変異陽性患者に比べ*KRAS*変異陽性患者で有意に多く認めた。

## 6. 考察

この研究はコステロ症候群・CFC症候群に関して世界で初めて実施された全国疫学調査である。2005年、2006年にコステロ症候群、CFC症候群の原因遺伝子が同定される以前は、日本人患者の報告はごく少数であった。遺伝子解析が可能になったことにより両疾患の診断が明瞭になり、患者報告数は増加してきている。今回の研究によって、コステロ症候群・CFC症候群の日本における有病率はそれぞれ1,290,000に1人、810,000に1人と推定された。二次調査では成人症例のADLを含めて、両疾患の臨床症状の特徴を明らかにした。

コステロ症候群・CFC症候群の成人症例の自然歴はこれまで不明な点が多かった。過去には、16歳から40歳までのコステロ症候群の成人17例についての報告があり、この中の8人に骨密度測定を実施したところ8人全員に異常を認め、3人に骨痛・椎体骨折・身長低下があり、骨粗鬆症、または骨量減少の存在が示唆された<sup>36)</sup>。今回の研究ではコステロ症候群6人、CFC症候群9人の成人症例15人の臨床症状およびADLについて検討した。臨床症状に関しては、肥大型心筋症が15人中6人、肺動脈狭窄が15人中4人、不整脈が15人中3人、脳構造異常が15人中5人、けいれんが15人中7人で報告された。1人に再発性膀胱内パピローマを認め、もう1人に多発性胆嚢ポリープと腎血管筋脂肪腫を認めたが、悪性腫瘍合併症例の報告はなかった。一方ADLに関する項目では、成人症例15人中10人は自立歩行が可能で、7人が会話によるコミュニケーションが可能であった。CFC症候群と診断されている寝たきりの症例2人を除いた13人では自立経口摂取が可能であった。成人症例15人全例で精神発達遅滞が認められた。最重度または重度の精神発達遅滞は15人中8人で、このうち7人ではけいれんがあり3人では脳構造異常が認められている。しかし、このうち全介助で寝たきりの最重度精神発達遅滞症例2人を除くと、残りの6人は自立経口摂取が可能で、5人は自立歩行あるい

は杖歩行が可能であった。6人とも授産施設等に通いながら自宅で日常生活を送っていた。成人症例15人中では、11人が入院加療の必要がなく自宅に居住していた。以上の結果から、両疾患において従来考えられていたよりも多くの患者が入院を必要とせずに自宅において日常生活を過ごしている可能性が示唆された。今回の研究では32歳以上の症例は報告がなかった。本研究では調査対象機関を主に小児科としており、特に臨床症状の軽い症例は見逃されている可能性がある。そのため今回推計した患者数は実際より少なく見積もられた値であると考えられ、本研究では報告のなかった32歳以上の患者も実際は存在する可能性があると考えられる。より高い年齢の症例の情報を集積し、成人後の自然歴をさらに明らかにしていくためには、本研究で報告された症例について今後も長期的にフォローアップを継続していく必要がある。また、CFC症候群と診断されている寝たきりの症例2人はともに乳児期よりウエスト症候群を発症し、座位や有意語の獲得のない最重度精神遅滞であった。他の症例でも様々な程度の精神発達遅滞の報告があり、そのほとんどは乳幼児期より発達遅滞が明らかとなっており、今後は退行の有無や症状の進行具合といった縦断的な観点からの情報も集積していく必要があると考えられた。

今回用いた調査方法はこれまでに、モヤモヤ病や重症筋無力症・特発性心筋症などの難治性疾患の全国疫学調査に用いられてきた<sup>29), 30), 37), 38)</sup> (補足表4)。この方法を用いることにより行政の支援を得ることなしに研究室レベルでの全国疫学調査を完遂することが可能である。また、この方法は小規模な病院まで含めた日本全国の病院について、患者の情報を効率的に収集することが可能であるため、稀な疾患の有病率の推計に有効である。調査票の回答率は有病率の推計の際に標準誤差を最小にするための重要なポイントである。今回の一次調査の回答率は76%であり、同じ調査方法を用いて実施された過去の8つの全国調査の回答率(33.4%~72.2%)のなかで最も高かつ

た（補足.表4）。これらの結果は、今回の調査において、少なくとも32歳以下の年齢においては、日本国内の患者数の推計がより正確に実施されたことを示唆するものである。

コステロ症候群とCFC症候群は非常に稀な症候群である。コステロ症候群・CFC症候群の臨床疫学的特徴を他の遺伝子疾患と比較するために、様々な遺伝性疾患の臨床疫学的特徴をまとめた（補足.表5）。ソトス症候群の有病率と発生率はそれぞれ20,000に1人、5000人に1人と報告されている<sup>39)</sup>。最近の全国疫学調査ではアレキサンダー病の有病率を2,700,000人に1人と推計している<sup>40)</sup>。また、歌舞伎症候群の発生率は32,000人に1人と推計されている<sup>41)</sup>。歌舞伎症候群の発生率の推計に用いた方法<sup>41)</sup>と同様の方法でコステロ症候群の発生率は60,000-120,000人に1人と推計されている。この方法は神奈川県における小児病院遺伝外来(神奈川県立こども医療センター遺伝科)の先天異常・奇形症候群症例の受診状況からコステロ症候群の発生頻度を推定したものである。観察期間1999-2008の10年間にコステロ症候群が6例出生し、この間に711例のダウン症候群新患症例の受診があった。神奈川県におけるこの期間のダウン症候群発生頻度はほぼ一定で推移していて、遺伝外来ダウン症候群受診群は神奈川県一般集団を反映する。コステロ症候群の出生はこの10年間は年間0-1例の出生で平均1/1-2年であった。ダウン症候群受診例とコステロ症候群の発生頻度の比が一定と仮定すると、その比は1:120となり、この期間の神奈川県における推定のダウン症候群発生頻度(10-20/10,000出生)を考慮すると、コステロ症候群の発生頻度は60,000-120,000出生に1例と推定される（黒澤, 私信）。有病率から発生率を推計するためには死亡率のデータが必要であり、コステロ症候群・CFC症候群では正確な死亡率は不明であるため本研究の結果と単純に比較することは出来ない。本研究の結果からは、コステロ症候

群・CFC症候群はこれまでに有病率・発生率が報告されている先天異常症候群の中でも有病率・発生率が低いことが示唆される。

ヌーナン症候群やその類縁疾患において同一患者でRAS/MAPK pathwayに關与する2つの分子に變異が同定された報告は過去にもある<sup>42), 43)</sup>。今回の研究では、2人の患者においてRAS/MAPK pathwayに關連する2つの分子に變異が同定された。そのうちの1人ではこれまでにヌーナン症候群患者で報告のある*SOS1*のp.D309Y變異<sup>35)</sup>と、これまでに報告のない*KRAS4A* p.Y166H變異が同定された。もう1人ではこれまでにCFC症候群患者で報告のある*BRAF*のp.G464R變異と、これまでに報告のない*KRAS4B*のp.T183\_K184del變異が同定された。*KRAS*はこれまでにCFC症候群とヌーナン症候群の両方において原因遺伝子として報告されているが、*KRAS*變異の遺伝子型とその表現型の關連については明らかにされていない。RASは細胞膜へ接着する過程で、C末端の可變領域（アミノ酸配列165番目-188/189番目）がファルネシル化またはパルミトイル化といった翻訳後修飾を受ける<sup>44)</sup>。*KRAS4A*と*KRAS4B*はスプライシングバリエントであり異なる翻訳後修飾を受けることが知られている。*KRAS4A*はHRASやNRASと同様に、翻訳後修飾に重要なCAAXモチーフ（アミノ酸185番目から188番目）の上流に存在するシステイン残基がパルミトイル化を受ける。一方、*KRAS4B*ではこのシステイン残基はリジン6個の連鎖に置き換わっている。これにより*KRAS4A*と*KRAS4B*は異なる過程で細胞膜へ接着し、細胞膜への局在も異なる<sup>45)</sup>。また*KRAS4B*はヒト胎児組織や成人組織に広範に発現する一方で、*KRAS4A*は時間的・空間的に限局的に発現し、成人の心臓には発現しないことが知られている<sup>46)</sup>。これらのデータを支持するように、マウスでは*KRAS4A*と*KRAS4B*の両方の欠損は胎生致死となるが*KRAS4A*のみの欠損はその発生に影響を及ぼさないことが報告されている<sup>47), 48)</sup>。さらに*KRAS*のエクソン4bに變異を持つ症例はコストロ症候群、CFC症候群、ヌーナン症

候群の症状がオーバーラップした、より重度の症状を呈する、という報告がある<sup>49)</sup>。本研究で同定された*KRAS4A* p.Y166H変異に関して、これまでにCFC症候群やヌーナン症候群で*KRAS4A*の変異の報告はなく、また無症状の父親にも同じ変異が同定されたことよりこの変異は一塩基多型(SNP : Single Nucleotide Polymorphism)である可能性が高いと考えられる。一方、*KRAS4B*変異と*BRAF*のp.G464R変異が同定された患者は21歳女性で、顔貌は眼間解離・内眼角贅皮・眼瞼下垂などを認め典型的なCFC症候群というよりはヌーナン症候群に近い特徴を示した。肥大型心筋症を呈したが症状は軽度であり、*KRAS4B*変異に関するこれまでの報告とは矛盾している点も多く、また両親の検体も得られなかったため、この*KRAS4B*変異が表現型に及ぼしている影響に関しては不明である。東北大学遺伝病学分野では他にも、RAS pathwayにおいて同一患者で既知の遺伝子変異と多型と考えられる遺伝子変異が存在した症例を経験している (unpublished data)。RAS pathwayに存在するもう一つの変異が表現型を修飾している可能性について検討するためには、より詳細な検討とさらなる症例の集積が必要である。

コステロ症候群患者のおよそ13%で、横紋筋肉腫や神経芽細胞腫、膀胱癌などの悪性腫瘍の合併が報告されている<sup>1)</sup>。今回の研究におけるコステロ症候群患者の悪性腫瘍合併の頻度は9% (43人中4人) であり、これは近年の報告よりも低い<sup>24)</sup>。CFC症候群での悪性腫瘍の合併は稀であるとされてきた。しかしながら、東北大学遺伝病学分野ではこれまでに進行性の血液悪性腫瘍を合併したCFC症候群を3人報告しており<sup>9), 26), 27)</sup>、CFC症候群においてもコステロ症候群と同様に遺伝子診断とその後の腫瘍スクリーニングのためのフォローアップの重要性が示唆される。これまでもコステロ症候群患者における腫瘍スクリーニングのためのプロトコールが提唱されており<sup>50)</sup>、これはCFC症候群患者においても同様に有用であると考えられる。両疾患の患者におけ



る悪性腫瘍の発生率やその種類などについて明らかにしていくためには今後も両疾患の患者の長期間のフォローアップが重要となる。

## 7. 結論

コステロ症候群・CFC症候群に関する全国疫学研究を実施し、両疾患の日本国内における患者数を推計した。調査票により全国から報告された患者数と、遺伝子解析未施行症例に対して実施した遺伝子解析より新たに診断した患者数とから、コステロ症候群とCFC症候群の患者数をそれぞれ1,290,000人に1人、810,000人に1人と推計した。18歳から32歳までの成人症例15人の臨床症状の解析では、その多くは重度の精神発達遅滞があるものの、医療的なケアの必要がなく自宅にて生活していることが明らかとなり、診断されていない成人症例が存在している可能性が示唆された。より高い年齢の症例の情報を集積し、成人後の自然歴をさらに明らかにしていくためには、本研究で報告された症例について今後も長期的にフォローアップを継続していく必要がある。本研究で用いた調査方法は、行政等の支援がなくても研究室レベルで全国疫学調査の完遂が可能であり、また小規模な病院まで含めた日本全国の病院について、効率的に情報収集することが可能であるため、稀な疾患の有病率の推計に有効である。回答率は患者数の推計の際に標準誤差を最小にするために重要であり、本研究での回答率は76%で、同じ調査方法を用いて実施された過去の8つの全国調査の回答率のなかでは最も高値であった。今回の研究では、2名においてRAS/MAPKシグナル伝達経路に関連する2つの分子に変異が同定された。このようなRAS/MAPKシグナル伝達経路に存在するもう一つの変異が表現型を修飾している可能性について検討していくためには、さらなる詳細な検討と症例の集積が必要であると考えられた。本研究ではCFC症候群でも血液悪性腫瘍合併例が2名報告され、CFC症候群でもコステロ症候群と同様に、遺伝子診断とその後の腫瘍スクリーニングのためのフォローアップの重要性が示唆された。

## 8. 謝辞

本研究ではコステロ症候群・CFC症候群の全国疫学調査を実施するにあたり、日本全国の病院の小児科・遺伝科・産婦人科などの多くの先生方にご協力をいただきました。疫学調査の実施にあたっては東北大学分子疫学分野の栗山進一先生にご指導をいただきました。患者さんの臨床症状の評価にあたっては、共同研究者であるお茶の水女子大学の川目裕先生、大阪府立母子保健総合医療センターの岡本伸彦先生、神奈川県立こども医療センターの黒澤健司先生、埼玉県立小児医療センターの大橋博文先生、愛知県心身障害者コロニー中央病院の水野誠司先生にご指導をいただきました。さらに、加藤久美さん、高橋吏世さん、舘田葉子さんの3人の技術補佐員に疫学調査および遺伝子解析の協力をしていただきました。

本研究は、東北大学遺伝病学分野の青木洋子先生、松原洋一先生に直接のご指導をいただき、新堀哲也先生、東北大学小児病態学分野の呉繁夫先生の協力を得て施行いたしました。

ご協力いただいた全ての皆様に深謝いたします。

## 9. 引用文献

- (1) Aoki Y, Niihori T, Narumi Y, Kure S, Matsubara Y: The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Hum Mutat* 2008; 29: 992-1006.
- (2) Giehl K: Oncogenic Ras in tumour progression and metastasis. *Biol Chem* 2005; 386(3): 193-205.
- (3) Malumbres M, Barbacid M: RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(6): 459-65.
- (4) Costello J: A new syndrome. *NZ Med J* 1971; 74: 397.
- (5) Hennekam RC: Costello syndrome: an overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 117C: 42-48.
- (6) Reynolds JF, Neri G, Herrmann JP, Blumberg B, Coldwell JG, Miles PV, Opitz JM: New multiple congenital anomalies/mental retardation syndrome with cardio-facio-cutaneous involvement--the CFC syndrome. *Am J Med Genet* 1986; 25: 413-427.
- (7) Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, van der Burgt I, Crosby AH, Ion A, Jeffery S, Kalidas K, Patton MA, Kucherlapati RS, Gelb BD; Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 465-468.
- (8) Aoki Y, Niihori T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Tanaka Y, Filocamo M, Kato K, Suzuki Y, Kure S, Matsubara Y: Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet* 2005; 37: 1038-1040.
- (9) Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cave H, Verloes A, Okamoto N, Hennekam RC,

- Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D, Kavamura MI, Kurosawa K, Ohashi H, Wilson L, Heron D, Bonneau D, Corona G, Kaname T, Naritomi K, Baumann C, Matsumoto N, Kato K, Kure S, Matsubara Y: Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet* 2006; 38: 294-296.
- (10) Rodriguez-Viciana P, Tetsu O, Tidyman WE, Estep AL, Conger BA, Cruz MS, McCormick F, Rauen KA: Germline mutations in genes within the MAPK pathway cause cardio-facio-cutaneous syndrome. *Science* 2006; 311: 1287-1290.
- (11) Cirstea IC, Kutsche K, Dvorsky R, Gremer L, Carta C, Horn D, Roberts AE, Lepri F, Merbitz-Zahradnik T, Konig R, Kratz CP, Pantaleoni F, Dentici ML, Joshi VA, Kucherlapati RS, Mazzanti L, Mundlos S, Patton MA, Silengo MC, Rossi C, Zampino G, Digilio C, Stuppia L, Seemanova E, Pennacchio LA, Gelb BD, Dallapiccola B, Wittinghofer A, Ahmadian MR, Tartaglia M, Zenker M: A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome. *Nat Genet* 2010; 42: 27-29.
- (12) Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, Yagi H, Furutani M, Amo R, Kamisago M, Momma K, Katayama H, Nakagawa M, Fujiwara Y, Matsushima M, Mizuno K, Tokuyama M, Hirota H, Muneuchi J, Higashinakagawa T, Matsuoka R: Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007; 39: 1013-1017.
- (13) Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA, Li L, Yassin Y, Tamburino AM, Neel BG, Kucherlapati RS: Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007; 39: 70-74.
- (14) Schubbert S, Zenker M, Rowe SL, Boll S, Klein C, Bollag G, van der Burgt I, Musante L, Kalscheuer V, Wehner LE, Nguyen H, West B, Zhang KY, Sistermans E, Rauch A,

- Niemeyer CM, Shannon K, Kratz CP: Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2006; 38: 331-336.
- (15) Tartaglia M, Gelb BD: Germ-line and somatic PTPN11 mutations in human disease. *Eur J Med Genet* 2005; 48: 81-96.
- (16) Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, Fodale V, Sarkozy A, Pandit B, Oishi K, Martinelli S, Schackwitz W, Ustaszewska A, Martin J, Bristow J, Carta C, Lepri F, Neri C, Vasta I, Gibson K, Curry CJ, Sigüero JP, Digilio MC, Zampino G, Dallapiccola B, Bar-Sagi D, Gelb BD; Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007; 39: 75-79.
- (17) Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, Ma'ayan A, Sarkozy A, Fodale V, Cecchetti S, Cardinale A, Martin J, Schackwitz W, Lipzen A, Zampino G, Mazzanti L, Digilio MC, Martinelli S, Flex E, Lepri F, Bartholdi D, Kutsche K, Ferrero GB, Anichini C, Selicorni A, Rossi C, Tenconi R, Zenker M, Merlo D, Dallapiccola B, Iyengar R, Bazzicalupo P, Gelb BD, Tartaglia M: Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet* 2009; 41: 1022-1026.
- (18) Perez B, Mechinaud F, Galambrun C, Ben Romdhane N, Isidor B, Philip N, Derain-Court J, Cassinat B, Lachenaud J, Kaltenbach S, Salmon A, Desiree C, Pereira S, Menot ML, Royer N, Fenneteau O, Baruchel A, Chomienne C, Verloes A, Cave H: Germline mutations of the CBL gene define a new genetic syndrome with predisposition to juvenile myelomonocytic leukaemia. *J Med Genet* 2010; 47(10): 686-91.
- (19) Martinelli S, De Luca A, Stellacci E, Rossi C, Checquolo S, Lepri F, Caputo V, Silvano

- M, Buscherini F, Consoli F, Ferrara G, Digilio MC, Cavaliere ML, van Hagen JM, Zampino G, van der Burgt I, Ferrero GB, Mazzanti L, Screpanti I, Yntema HG, Nillesen WM, Savarirayan R, Zenker M, Dallapiccola B, Gelb BD, Tartaglia M: Heterozygous germline mutations in the CBL tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype. *Am J Hum Genet* 2010; 87(2): 250-7.
- (20) Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, Furlan I, Erlacher M, Bunin NJ, Bunda S, Finklestein JZ, Sakamoto KM, Gorr TA, Mehta P, Schmid I, Kropshofer G, Corbacioglu S, Lang PJ, Klein C, Schlegel PG, Heinzmann A, Schneider M, Stary J, van den Heuvel-Eibrink MM, Hasle H, Locatelli F, Sakai D, Archambeault S, Chen L, Russell RC, Sybingco SS, Ohh M, Braun BS, Flotho C, Loh ML: Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* 2010; 42(9): 794-800.
- (21) Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, Mingarelli R, Dottorini T, Marino B, Pizzuti A, Dallapiccola B: Grouping of multiple-lentigines/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene. *Am J Hum Genet* 2002; 71(2):389-94.
- (22) Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, Pogna EA, Schackwitz W, Ustaszewska A, Landstrom A, Bos JM, Ommen SR, Esposito G, Lepri F, Faul C, Mundel P, Lopez Siguero JP, Tenconi R, Selicorni A, Rossi C, Mazzanti L, Torrente I, Marino B, Digilio MC, Zampino G, Ackerman MJ, Dallapiccola B, Tartaglia M, Gelb BD: Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 2007; 39: 1007-1012.
- (23) Tidyman WE, Rauen KA: The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK

- pathway dysregulation. *Current Opinion in Genetics and Development* 2009; 19: 230-236.
- (24) Narumi Y, Aoki Y, Niihori T, Neri G, Cave H, Verloes A, Nava C, Kavamura MI, Okamoto N, Kurosawa K, Hennekam RC, Wilson LC, Gillesen-Kaesbach G, Wieczorek D, Lapunzina P, Ohashi H, Makita Y, Kondo I, Tsuchiya S, Ito E, Sameshima K, Kato K, Kure S, Matsubara Y: Molecular and clinical characterization of cardio-facio-cutaneous (CFC) syndrome: overlapping clinical manifestations with Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 799-807.
- (25) Lin AE, Alexander ME, Colan SD, Kerr B, Rauen KA, Noonan J, Baffa J, Hopkins E, Sol-Church K, Limongelli G, Digilio MC, Marino B, Innes AM, Aoki Y, Silberbach M, Delrue MA, White SM, Hamilton RM, O'Connor W, Grossfeld PD, Smoot LB, Padera RF, Gripp KW: Clinical, pathological, and molecular analyses of cardiovascular abnormalities in Costello syndrome: A Ras/MAPK pathway syndrome. *Am J Med Genet A* 2011; 155: 486-507.
- (26) Makita Y, Narumi Y, Yoshida M, Niihori T, Kure S, Fujieda K, Matsubara Y, Aoki Y; Leukemia in Cardio-facio-cutaneous (CFC) syndrome: a patient with a germline mutation in BRAF proto-oncogene. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 287-290.
- (27) Ohtake A, Aoki Y, Saito Y, Niihori T, Shibuya A, Kure S, Matsubara Y: Non-Hodgkin Lymphoma in a Patient With Cardiofaciocutaneous Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010.
- (28) Rauen KA: Cardiofaciocutaneous Syndrome. *Genereviews* 1993.
- (29) Kawamura T, Nagai M, Tamakoshi A, Hashimoto S, Ohno Y, Nakamura K: The nationwide epidemiological survey manual for investigating the number of patients



and clinico-epidemiological features of intractable diseases, 2nd. edition (in Japanese).

Tokyo: Japanese Ministry of Health and Welfare 2006.

- (30) Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M, Wakai K, Tamakoshi A, Hashimoto S, Tsuji I, Inaba Y, Yoshimoto T: Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Stroke* 2008; 39: 42-47.
- (31) Satoh K, Shimosegawa T, Masamune A, Hirota M, Kikuta K, Kihara Y, Kuriyama S, Tsuji I, Satoh A, Hamada S: Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2011; 40: 503-507.
- (32) Teranishi M, Katayama N, Uchida Y, Tominaga M, Nakashima T: Thirty-year trends in sudden deafness from four nationwide epidemiological surveys in Japan. *Acta Otolaryngol* 2007; 127: 1259-1265.
- (33) Nava C, Hanna N, Michot C, Pereira S, Pouvreau N, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Arveiler B, Lacombe D, Pasmant E, Parfait B, Baumann C, Heron D, Sigaudy S, Toutain A, Rio M, Goldenberg A, Leheup B, Verloes A, Cave H: Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signalling pathway: genotype-phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J Med Genet* 2007; 44: 763-771.
- (34) Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Niijima S, Okano E, Numabe H, Matsubara Y: HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome. *J Hum*

Genet 2011.

- (35) Narumi Y, Aoki Y, Niihori T, Sakurai M, Cave H, Verloes A, Nishio K, Ohashi H, Kurosawa K, Okamoto N, Kawame H, Mizuno S, Kondoh T, Addor MC, Coeslier-Dieux A, Vincent-Delorme C, Tabayashi K, Aoki M, Kobayashi T, Guliyeva A, Kure S, Matsubara Y: Clinical manifestations in patients with SOS1 mutations range from Noonan syndrome to CFC syndrome. *J Hum Genet* 2008; 53: 834-841.
- (36) White SM, Graham JM, Jr., Kerr B, Gripp K, Weksberg R, Cytrynbaum C, Reeder JL, Stewart FJ, Edwards M, Wilson M, Bankier A: The adult phenotype in Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 136: 128-135.
- (37) Miura K, Nakagawa H, Morikawa Y, Sasayama S, Matsumori A, Hasegawa K, Ohno Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y: Epidemiology of idiopathic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide survey. *Heart* 2002; 87: 126-130.
- (38) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, Nomura Y, Motomura M, Yoshikawa H, Nakamura Y, Kawaguchi N, Onodera H, Araga S, Isobe N, Nagai M, Kira J: Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011; 305: 97-102.
- (39) Kurotaki N, Harada N, Shimokawa O, Miyake N, Kawame H, Uetake K, Makita Y, Kondoh T, Ogata T, Hasegawa T, Nagai T, Ozaki T, Touyama M, Shenhav R, Ohashi H, Medne L, Shiihara T, Ohtsu S, Kato Z, Okamoto N, Nishimoto J, Lev D, Miyoshi Y, Ishikiriya S, Sonoda T, Sakazume S, Fukushima Y, Kurosawa K, Cheng JF, Yoshiura K, Ohta T, Kishino T, Niikawa N, Matsumoto N: Fifty microdeletions among 112 cases of Sotos syndrome: low copy repeats possibly mediate the common deletion. *Hum Mutat* 2003; 22: 378-387.

- (40) Yoshida T, Sasaki M, Yoshida M, Namekawa M, Okamoto Y, Tsujino S, Sasayama H, Mizuta I, Nakagawa M: Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis. *J Neurol* 2011.
- (41) Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, Matsuura N, Ishikiriyama S, Tonoki H, Ishikawa N, Yamada Y, Fujita M, Umemoto H, Iwama Y, Kondoh I, Fukushima Y, Nako Y, Matsui I, Urakami T, Aritaki S, Hara M, Suzuki Y, Chyo H, Sugio Y, Hasegawa T, Yamanaka T, Tsukino R, Yoshida A, Nomoto N, Kawahito S, Aihara R, Toyota S, Ieshima A, Funaki H, Ishitobi K, Ogura S, Furumae T, Yoshino M, Tsuji Y, Kondoh T, Matsumoto T, Abe K, Harada N, Miike T, Ohdo S, Naritomi K, Abushwereb AK, Braun OH, Schmid Erich: Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet* 1988; 31: 565-589.
- (42) Brasil AS, Malaquias AC, Wanderley LT, Kim CA, Krieger JE, Jorge AA, Pereira AC, Bertola DR: Co-occurring PTPN11 and SOS1 gene mutations in Noonan syndrome: does this predict a more severe phenotype? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54: 717-722.
- (43) Ekvall S, Hagenas L, Allanson J, Anneren G, Bondeson ML: Co-occurring SHOC2 and PTPN11 mutations in a patient with severe/complex Noonan syndrome-like phenotype. *Am J Med Genet A* 2011; 155: 1217-1224.
- (44) Konstantinopoulos PA, Karamouzis MV, Papavassiliou AG: Post-translational modifications and regulation of the RAS superfamily of GTPases as anticancer targets. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 541-555.
- (45) Friday BB, Adjei AA: K-ras as a target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1756(2): 127-44.

- (46) Plowman SJ, Williamson DJ, O'Sullivan MJ, Doig J, Ritchie AM, Harrison DJ, Melton DW, Arends MJ, Hooper ML, Patek CE: While K-ras is essential for mouse development, expression of the K-ras 4A splice variant is dispensable. *Mol Cell Biol* 2003; 23(24): 9245-50.
- (47) Johnson L, Greenbaum D, Cichowski K, Mercer K, Murphy E, Schmitt E, Bronson RT, Umanoff H, Edelmann W, Kucherlapati R, Jacks T: K-ras is an essential gene in the mouse with partial functional overlap with N-ras. *Genes Dev* 1997; 11(19): 2468-81.
- (48) Koera K, Nakamura K, Nakao K, Miyoshi J, Toyoshima K, Hatta T, Otani H, Aiba A, Katsuki M: K-ras is essential for the development of the mouse embryo. *Oncogene* 1997; 15(10): 1151-9.
- (49) Carta C, Pantaleoni F, Bocchinfuso G, Stella L, Vasta I, Sarkozy A, Digilio C, Palleschi A, Pizzuti A, Grammatico P, Zampino G, Dallapiccola B, Gelb BD, Tartaglia M; Germline missense mutations affecting KRAS Isoform B are associated with a severe Noonan syndrome phenotype. *Am J Hum Genet* 2006; 79(1): 129-35.
- (50) Gripp KW, Scott CI, Jr., Nicholson L, McDonald-McGinn DM, Ozeran JD, Jones MC, Lin AE, Zackai EH: Five additional Costello syndrome patients with rhabdomyosarcoma: proposal for a tumor screening protocol. *Am J Med Genet* 2002; 118: 80-87.

## 10. 図の説明

図1. RAS/MAPKシグナル伝達経路の異常による疾患群を示す。これらの原因遺伝子は、同じシグナル伝達経路（RAS/RAF/MEK/ERK）上の分子を（数珠なりに）コードしている。臨床的に類似している症候群の原因が同じRAS/MAPKシグナル伝達経路の異常に基づくことから、RAS/MAPKシグナル伝達経路に異常をもつ疾患として新しい疾患概念が確立された（The RAS/MAPK症候群）。

（略語）

PTPN11: protein tyrosine phosphatase, non-receptor type11遺伝子

HRAS: v-Ha-RAS Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog遺伝子

KRAS: v-Ki-RAS2 Kirsten rat sarcoma oncogene homolog遺伝子

BRAF: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1遺伝子

RAF1: v-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1遺伝子

SOS1: son of sevenless homolog1遺伝子

MEK1/2: mitogen-activated protein kinase kinase 1/2遺伝子

SHOC2: soc2 suppressor of clear homolog (C.elegans)遺伝子

RasGAP: RAS p21 protein activator (GTPase activation protein) 1遺伝子

CFC症候群: cardio-facio-cutaneous症候群

LEOPARD症候群: **L**entigines、**E**CG abnormalities、**O**cular hypertelorism、**P**ulmonary stenosis、**A**bnormalities of genitalia、**R**etardation of growth、**D**eafness症候群

図2. 一次調査で報告のあったコストロ症候群・CFC症候群の臨床的疑い症例の中の42人に対して実施した遺伝子解析のフローチャート。

一次調査で報告された臨床的にコストロ症候群・CFC症候群が疑われ遺伝子解析が未施行の症例の中で検査の同意が得られた42人に対し遺伝子解析を行った。*HRAS*の全4エクソン、およびこれまでにCFC症候群患者で遺伝子変異の報告がある*BRAF*・*MAP2K1/2* (MEK1/2)・*KRAS*の中の14エクソン (*BRAF*のエクソン6、11～16、*MAP2K1*のエクソン2、3、*MAP2K2*のエクソン2、3、*KRAS*のエクソン1、2、5) について一次スクリーニング遺伝子解析を実施した。その結果、新たにコストロ症候群9人とCFC症候群8人を同定した。変異が同定されなかった25人について、ヌーナン症候群とその関連疾患の原因遺伝子を含めた包括的遺伝子解析を実施した (*BRAF*・*MAP2K1/2*・*KRAS*の残りのエクソン、*PTPN11*の全15エクソン、*NRAS*の全4エクソン、*RAF1*の全17エクソン、*SOS1*の全23エクソン、*SHOC2*のエクソン1)。その結果、新たにヌーナン症候群を6人同定した。さらに一次スクリーニング遺伝子解析で変異が同定されなかった症例について共同研究者である5人の奇形症候群専門医による顔写真および臨床症状の評価を行い、6人はヌーナン症候群類縁疾患に臨床症状が合致しないため解析を終了とした。残りの13人については解析を継続中である。

[A][B] *HRAS*のp.G12S変異を持つコストロ症候群患者の顔写真

[C]*BRAF*のp.K601T変異を持つCFC症候群患者の顔写真

[D]*BRAF*のp.V487G変異を持つCFC症候群患者の顔写真

<sup>a</sup>一次スクリーニング遺伝子解析では、*HRAS*・*KRAS*の全エクソン、*BRAF*のエクソン6・11-16、*MAP2K1/2*のそれぞれのエクソン2・3についてシーケンス解析を行った。

図3. [A]コステロ症候群患者38症例と[B]CFC症候群患者53症例の2011年3月31日現在の年齢分布。二次調査で臨床症状に関する詳細な情報が得られたコステロ症候群43症例とCFC症候群54症例の中から、コステロ症候群の死亡症例5症例とCFC症候群の年齢不明症例1症例を除いた。

## 11. 表

表 1. コステロ症候群、CFC 症候群、ヌーナン症候群の原因遺伝子と臨床像

	コステロ症候群	CFC 症候群	ヌーナン症候群
原因遺伝子	<i>HRAS</i> (80%＜)	<i>KRAS</i> (5%＞) <i>BRAF</i> (50%) <i>MEK1/2</i> (15%)	<i>PTPN11</i> (40%) <i>KRAS</i> (5%＞) <i>SOS1</i> (8～14%) <i>RAF1</i> (4～17%) <i>SHOC2</i> <i>CBL</i>
顔貌・毛髪	疎な顔貌 カールした毛髪	薄い眉毛、顔上部狭小 カールして脆弱な毛髪	眼間開離・眼瞼下垂・ 眼裂斜下
骨格/手足/皮膚	関節の可動性 皮膚弛緩症 手掌・足底の深いしわ アキレス腱拘縮・角化	湿疹、角化、魚鱗癬 皮膚弛緩症 手掌・足底の深いしわ	翼状頸、外反肘 胸郭異常 低身長
心臓	肥大型心筋症、不整脈	肺動脈狭窄 心房中隔欠損症 肥大型心筋症	肺動脈狭窄 心房中隔欠損症 肥大型心筋症、など
精神遅滞	軽度～中等度	中等度～重度	軽い～なし
神経学的特徴	乳児期に哺乳障害・ 過敏性を示すがその後 社交的		
新生物	乳頭腫、神経芽細胞腫 横紋筋肉腫、膀胱がん	まれ (急性リンパ性白血病、 肝芽腫)	若年性骨髄単球性白血病 神経芽細胞腫 横紋筋肉腫、など
その他			凝固異常



表 2. 一次調査における対象・調査・回答機関数と患者報告数のまとめ

	対象機関数	調査機関数	抽出率 (%)	回答機関数	回答率 (%)	患者報告数			遺伝子解析を実施した患者数	新たに診断したCS	新たに診断したCFCS
						CS <sup>c</sup> (死亡症例)	CFCS <sup>c</sup>	CS/CFCS 疑い例			
大学医学部附属病院	166b	163	98.2	158	96.9	11(2)	13	44	15	5	1
特別階層病院 <sup>a</sup>	29	29	100	18	62.1	28(2)	33	16	1	0	1
重症心身障害者（児）施設	208	205	98.6	142	69.3	10(1)	5	16	5	2	1
500 床以上の一般病院	261	254	97.3	205	80.7	5	1	25	12	0	5
400-499 床の一般病院	212	151	71.2	124	82.1	0	0	5	6	2	0
300-399 床の一般病院	402	150	37.3	106	70.7	0	0	5	1	0	0
200-299 床の一般病院	362	70	19.3	43	61.4	0	0	1	1	0	0
100-199 床の一般病院	740	67	9.1	42	62.7	0	2	2	1	0	0
90 床以下の一般病院	830	38	4.6	18	47.4	0	0	0	0	0	0
合計	3210	1127	35.1	856	76	54(5)	54	114	42	9	8

CS, コスデロ症候群; CFCS, CFC 症候群

<sup>a</sup> これまで当研究室にコスデロ症候群・CFC 症候群の解析依頼があった施設

<sup>b</sup> 131 大学病院附属病院の 166 診療科 249 人の臨床医に調査票を郵送した。

<sup>c</sup> 複数の施設からの重複報告症例を除く。

表 3. 二次調査による臨床症状のまとめ

	コステロ症候群(%)	CFC 症候群 (%)
患者数 <sup>a</sup>	43	54
性別		
男性	17/42 (40%)	28/52 (54%)
女性	25/42 (60%)	24/52 (46%)
遺伝子変異	<i>HRAS</i> 38 <i>HRAS</i> (アミノ酸変異は不明) 5	<i>BRAF</i> 38 <i>MAP2K1/2</i> 8 <i>KRAS</i> 8
腫瘍		
パピローマ	7/35 (20%)	2/24 (8%)
その他の腫瘍	6/34 (18%) <sup>b</sup>	5/29 (17%) <sup>c</sup>
成長・発達		
成長障害	41/41 (100%)	37/38 (97%)
精神遅滞	39/40 (98%)	52/52 (100%)
心臓		
肥大型心筋症	25/39 (64%) <sup>g</sup>	13/50 (26%)
肺動脈狭窄	3/38 (8%)	16/51 (31%) <sup>h</sup>
先天性心疾患 <sup>d</sup>	6/39 (15%)	13/52 (25%)
不整脈	18/41 (44%) <sup>g</sup>	10/51 (20%)
中枢神経系		
脳構造異常 <sup>e</sup>	8/28 (29%)	7/23 (30%)
けいれん	8/25 (32%)	16/33 (48%)
顔面・頭蓋		
相対的大頭症	33/39 (85%)	31/36 (86%)
筋・骨格		
低身長	18/25 (72%)	37/45 (82%)
皮膚・毛髪		
カールした/疎な毛髪	39/41 (95%)	38/43 (88%)
柔らかい/緩い皮膚	38/41 (93%) <sup>g</sup>	27/37 (73%)
しわの多い手掌・足底	39/41 (95%) <sup>g</sup>	29/38 (76%)
予後		
生存	38/43 (88%)	54/54 (100%)
死亡	5/43 (12%) <sup>f,g</sup>	0/54 (0%)

<sup>a</sup> 二次調査で臨床症状についての詳細な情報が得られた患者数<sup>b</sup> 膀胱癌 1 例、横紋筋肉腫 2 例、神経芽細胞腫 1 例、皮下嚢胞状リンパ管腫 1 例、多発性胆嚢ポリープと腎血管筋脂肪腫の合併 1 例を含む。<sup>c</sup> 急性リンパ性白血病 1 例、非ホジキンリンパ腫 1 例、血管腫 1 例、石化化上皮腫 1 例を含む。<sup>d</sup> 心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、動脈管開存症、左上大静脈遺残、肺動静脈瘻を含む。<sup>e</sup> アーノルド・キアリ奇形 I 型、脳室周囲白質軟化症、水頭症、脳室拡大、大脳皮質萎縮、脳梁菲薄化、脳梁欠損を含む。<sup>f</sup> 死亡原因には慢性心房細動、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫が含まれる。2 例では死亡原因不明であった。<sup>g</sup> CFC 症候群患者に比べコステロ症候群患者で有意に頻度が高い( $P < 0.05$ 、フィッシャー検定)。<sup>h</sup> コステロ症候群に比べ CFC 症候群で有意に頻度が高い( $P < 0.05$ 、フィッシャー検定)。

表 4. 成人症例の臨床症状と ADL(Activities of Daily Living)のまとめ

患者	NS30 <sup>a</sup>	NS125 <sup>b</sup>	NS157 <sup>b</sup>	NS239 <sup>b</sup>	KCC J-210
診断	CS	CS	CS	CS	CS
遺伝子変異 遺伝子	<i>HRAS</i>	<i>HRAS</i>	<i>HRAS</i>	<i>HRAS</i>	<i>HRAS</i>
塩基置換	c.38G>A	c.34G>A	c.34G>A	c.34G>A	ND
アミノ酸置換	p.G13D	p.G12S	p.G12S	p.G12S	ND
性別	女性	女性	女性	男性	男性
年齢	18 歳	22 歳	22 歳	22 歳	21 歳
腫瘍 パピローマ	+	+	+	+	ND
	(顔面)	(鼻)	(膀胱)	(顔、手)	
その他の腫瘍	多発性胆嚢 ポリープ、 腎血管 脂肪腫	-	-	-	ND
心臓					
肥大型心筋症	+	+	+	+	ND
肺動脈狭窄	-	-	-	-	ND
先天性心疾患	-	-	-	-	ND
不整脈	-	-	-	+	ND
				II 度房室ブロック	
中枢神経系					
脳構造異常	ND	-	-	+	ND
				アーノルド・キアリ 奇形 I 型	
けいれん	ND	-	-	-	ND
ADL					
歩行	杖歩行	自立歩行可	自立歩行可	自立歩行可	自立歩行可
精神発達遅滞	重度 (IQ=33) (4 歳時)	重度	中等度 (IQ44)	中等度 (DQ=35) (2 歳時)	重症度不明
会話	2 語文程度	2 語文程度	日常会話可	日常会話可	ND
住居	ND	自宅	自宅	ND	ND
学校/職場	肢体不自由 養護学校 知的障害者 授産施設 通所中	知的障害者 授産施設 通所中	知的障害者 授産施設 通所中	知的障害者 授産施設 通所中	ND
その他 (食事, 排泄)	自立経口 摂取可	自立経口 摂取可	食事、洗面 排泄、入浴 は自立	自立経口 摂取可	自立経口 摂取可

表 4. 続き

患者	KCC11	NS7 <sup>C</sup>	NS164	NS184	NS228
診断	CS	CFCS	CFCS	CFCS	CFCS
遺伝子変異 遺伝子	<i>HRAS</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRAF</i>
塩基置換	c.34G>A	c.769C>A	c.770A>G	c.770A>G	c.1406G>A
アミノ酸置換	p.G12S	p.Q257K	p.Q257R	p.Q257R	p.G469E
性別	男性	女性	男性	女性	女性
年齢	20 歳	32 歳	19 歳	22 歳	23 歳
腫瘍					
パピローマ	-	-	-	-	-
その他の腫瘍	-	+	-	-	-
		血管腫			
心臓					
肥大型心筋症	-	-	-	-	+
肺動脈狭窄	-	+	+	-	+
先天性心疾患	-	-	-	-	-
不整脈	-	-	-	-	-
中枢神経系					
脳構造異常	-	-	+	+	+
			大脳皮質萎縮	脳室周囲白質 軟化症 脳室拡大	脳室拡大
けいれん	+	+	-	+	+
ADL					
歩行	車イス	自立歩行可	自立歩行可	自立歩行可	歩様異常あり
精神発達遅滞	重度	重度	中等度 (IQ=37) (2 歳時)	重度	重度
会話	簡単な会話は可能	2 語文程度	1 語文のみ	簡単な会話は可能	日常会話可
住居	自宅 随時通所施設 (生活介護) を利用	自宅	自宅	自宅	自宅
学校/職場	なし	普通小中学校 特殊クラス 卒業	養護学校 高等部	知的障害者 授産施設 通所中	知的障害者 授産施設 通所中
その他 (食事, 排泄)	自立経口 摂取可	身辺自立して いるが時に 援助が必要	食事、洗面 排泄、入浴 は自立	自立経口 摂取可	食事はほぼ自立 トイレは連れて行っ て若干の介助

表 4. 続き

患者	NS233	NS283	KCC U-10	KCC B-1	KCC6
診断	CFCS	CFCS	CFCS	CFCS	CFCS
遺伝子変異					
遺伝子	<i>BRAF</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>
塩基置換	c.770A>G	c.1785T>G	c.770A>G	ND	c.547_552del ACAAAG
アミノ酸置換	p.Q257R	p.F595L	p.Q257R	ND	p.183_184delTK
性別	男性	女性	男性	男性	女性
年齢	24 歳	21 歳	25 歳	21 歳	22 歳
腫瘍					
パピローマ	-	+	-	-	ND
		(頸部)			
その他の腫瘍	-	-	-	-	ND
心臓					
肥大型心筋症	-	-	-	-	+
肺動脈狭窄	-	-	-	+	-
先天性心疾患	-	-	-	-	-
不整脈	-	+	-	-	+
		房室ブロック			心房頻拍
中枢神経系					
脳構造異常	-	+	-	-	ND
		大脳皮質萎縮 白質容量低下 脳梁菲薄化			
けいれん	+	+	+	-	ND
		ウェスト症候群			
ADL					
歩行	自立歩行可	座位不能	座位不能	自立歩行可	自立歩行可
精神発達遅滞	中等度	最重度	最重度	重症度不明	重症度不明
会話	簡単な会話は可能	有意語なし	有意語なし	簡単な会話は可能	簡単な会話は可能
住居	自宅	自宅、随時 デイサービス などの通所福祉 施設利用	自宅、随時 ショート ステイ等 を利用	自宅	自宅
学校/職場	知的障害者 授産施設 通所中	なし	なし	知的障害者 授産施設 通所中	知的障害者 授産施設 通所中
その他 (食事、排泄)	自立経口 摂取可	全介助 (胃瘻使用)	全介助	自立経口 摂取可	自立経口 摂取可

CS, コステロ症候群; CFCS, cardio-facio-cutaneous 症候群; IQ, intelligence quotient 知能指数; DQ, development quotient 発達指数; ND, not described

<sup>a</sup>Aoki et al.[2005], <sup>b</sup>Niihori et al. [2011], <sup>c</sup>Narumi et al. [2007]

補足.表 1. 一次調査表を郵送した大学医学部附属病院の診療科と医師数のまとめ

診療科	診療科数 (%)	医師数 (%)
小児科	124 (75%)	205 (83%)
遺伝科	20 (12%)	21 (8%)
産婦人科	3 (2%)	3 (1%)
保健・看護学科	3 (2%)	3 (1%)
内科	2 (1%)	2 (1%)
神経内科	1 (1%)	1 (0.5%)
皮膚科	1 (1%)	1 (0.5%)
眼科	1 (1%)	1 (0.5%)
公衆衛生	1 (1%)	1 (0.5%)
その他	10 (6%)	11 (4%)
合計	166	249

補足.表 2 各遺伝子の PCR 反応に用いたプライマーの塩基配列

遺伝子	エクソン	Forward	Reverse	PCR 産物の 長さ(bp)	アニーリン グ温度(°C)
<i>HRAS</i>	1	5'-F-ctgagcagggccctccttg	5'-R-ctcctggggtgctgagacg	381	59
	2	5'-F-gcatgagaggtaccaggag	5'-R-acatgcgcagagaggacagg	361	59
	3	5'-F-tgtcctctctgcgcatgtcc	5'-R-cagggcgtagagcccagac	476	59
	4	5'-F-gagcttcgggccaggcaag	5'-R-ccatgtcctgagcttgtgc	395	59
<i>KRAS</i>	1	5'-F-acacgtctgcagtcaactgg	5'-R-acatataactgaaacccaagg	484	59
	2	5'-F-gtccgtcatctttggagcagg	5'-R-gcatggcattagcaaagactc	439	59
	3	5'-F-ggtgtagtggaactaggaattac	5'-R-ggattaagaagcaatgccctctc	478	56
	4a	5'-F-ctcaaaactcttgcacatggc	5'-R-gtgggtgccaccttgttacc	313	56
	4b	5'-F-acctgtacacatgaagccatcg	5'-R-agctaacagtctgcatggagc	335	59
<i>BRAF</i>	1	5'-F-gctctccgctcccttcc	5'-R-aaggtggctgagggcatcaa	253	56
	2	5'-F-ggaacactggcagttactgtg	5'-R-ggcaaagctaattctcttcc	337	56
	3	5'-F-gtcaggacaaagtccggattg	5'-R-gcctctatttgcacacacac	421	56
	4	5'-F-gttgtatctgacctagtaacc	5'-R-aactcctcatatggcctacag	397	56
	5	5'-F-cgatggaatattaggagacc	5'-R-caaatgttggcctctaggag	532	56
	6	5'-F-aagttagatagtggggtggg	5'-R-gggagagaaataactgtccattc	511	59
	7	5'-F-ctgggttttgcacaagtagg	5'-R-gcgggtcaagtagcatgtcg	418	56
	8	5'-F-gagcaaagcagctttggcag	5'-R-catcagagagaaaccagaagc	555	56
	9	5'-F-ggtttacattggcaagtgttc	5'-R-gtgtctgttacttgaaagaggc	358	56
	10	5'-F-ccccaaccttctaccctg	5'-R-cagcaaaaagcagtgccgtag	428	56
	11	5'-F-cttctgtatccctctcaggc	5'-R-atggtaggagtcccactgc	456	59
	12	5'-F-atggtatggagttagggctatg	5'-R-tagttgctaccactgggaacc	302	59
	13	5'-F-cttggaattgccagtctcttc	5'-R-accagccattagttagcatcc	515	59
	14	5'-F-acacccccaagtattgtctg	5'-R-ctatacatgcatgcacaatcc	323	59
	15	5'-F-ggaaagcatctcacctcatcc	5'-R-aactcagcagcatctcagggc	463	59
	16	5'-F-tggtaaaagcattgctctagg	5'-R-ccttcacgcttaccaggag	353	59
	17	5'-F-cccaccatctatgatgtggca	5'-R-gtgtgccccaaaaagtgtcag	452	56
	18	5'-F-cttgtaaagtgtgatgggactc	5'-R-tgtactctcctgaactctc	376	56
		F: 5'-gtaaaacgacggccagt (F: M13 forward 配列 <sup>a</sup> )	R: 5'-aggaaacagctatgacc (R: M13 reverse 配列 <sup>a</sup> )		

補足.表 2 続き

遺伝子	エクソン	Forward	Reverse	PCR 産物の長さ(bp)	アニーリング温度(°C)
<i>MAP2K1</i>	1	5'-F-ggaggaagcgagaggtgc	5'-R-aaccagatcggagcctggc	262	56
	2	5'-F-tcttgcccagacctggagc	5'-R-gtcttccttctaccctgtcc	439	59
	3	5'-F-ctggaacagcctccagtgc	5'-R-agctggtcacctcccagacc	466	59
	4	5'-F-cctgcctcagccacagccg	5'-R-ccagacagggaagagtctagt	344	56
	5	5'-F-tgcgtctcaaaggaggaaggc	5'-R-gtaggagttgctgcctcagc	383	56
	6	5'-F-gctggtctgtgtggaatgctg	5'-R-acaagactctggctccacagg	332	56
	7	5'-F-aggcaggaggccaaattcaag	5'-R-gtacgagaatcagccctccag	445	56
	8	5'-F-tggtcccagggatccatgcc	5'-R-gggattacaggcgtgaaccac	284	56
	9	5'-F-tactgcctttgactgcagag	5'-R-cagacgggagggtaaagggc	346	56
	10	5'-F-tagtgtgcagagaagacaggc	5'-R-tgggctctggaagtactgcac	357	56
	11	5'-F-caagtgcagcacaaagctctag	5'-R-cacatctgaacagagacaggc	349	56
<i>MAP2K2</i>	1	5'-F-gcgtaggcgccgaccgctc	5'-R-gcctcgtgcactcctcgcg	308	56
	2	5'-F-atgcaccacggccacatagc	5'-R-gctgccttcccaacctgcc	402	59
	3	5'-F-actgttggaacgcctgcag	5'-R-ccgtgaggggtcttcttc	323	59
	4	5'-F-gcagagcctgcactcactcc	5'-R-cccaccacactgtgagtggc	244	56
	5	5'-F-ctctgactgctcagctctgac	5'-R-gagttcacgagatgttgagg	290	56
	6	5'-F-gcaccgaggtaggcccag	5'-R-gagagctggctggcagagc	337	56
	7	5'-F-gctgtaacggggcaagcctc	5'-R-aggcagctgctgaccctgg	407	56
	8	5'-F-gcgctggtggtgatcagc	5'-R-ttggtgactcttgcctggtc	302	56
	9	5'-F-tgaccggacaggacagttag	5'-R-acgctgcactgggattctgg	302	56
	10	5'-F-ctctggtcggagatccag	5'-R-tcctggtgcaggtgctgg	318	56
	11	5'-F-gtaccatctgccagggtg	5'-R-ccagcctgtcctcagctgg	318	56
		F: 5'-gtaaaacgacggccagt (F: M13 forward 配列 <sup>a)</sup> )	R: 5'-aggaaacagctatgacc (R: M13 reverse 配列 <sup>a)</sup> )		



補足.表 2 続き

遺伝子	エクソン	Forward	Reverse	PCR 産物の長さ(bp)	アニーリング温度(°C)
<i>PTPN11</i>	1	5'-F-gctgcacagctctccgggatc	5'-R-ttccggacggggctaaccg	294	56
	2	5'-F-cgtcttagctgtgtgtgttg	5'-R-aggcagaccgctatccaagc	318	56
	3	5'-F-ggtaaaatccgacgtggaag	5'-R-gtcatacacagaccgtcatgc	390	56
	4	5'-F-gtgtttaggagagctgactg	5'-R-cccaaaggtaacatcttgcc	399	56
	5	5'-F-ctgcagtgaacatgagagtgc	5'-R-tgggtacatggaggctgatg	349	56
	6	5'-F-atgaacctctgtccgtgcc	5'-R-caagagcaacttctcctccac	339	56
	7	5'-F-gaagtaatgctgatccaggc	5'-R-aagagcacagaccctgacg	298	56
	8	5'-F-actaggctggggagtaactg	5'-R-tggccaatctgacatgtctc	284	56
	9	5'-F-cttctcatgtctgaaagtaac	5'-R-ccagagaatcagttacagtaagc	368	56
	10	5'-F-ctaacagatgcgaaacaggcc	5'-R-acggcaagaccctgaattcc	372	56
	11	5'-F-aaccgggtgattcctcaacc	5'-R-aagagctaggagtgggtagg	345	56
	12	5'-F-ctgactccaaagccctatgc	5'-R-ccagactgtttctgtgagcac	351	56
	13	5'-F-agcattgtctctgagtccac	5'-R-gagagcgtatccaaggaggcc	344	56
	14	5'-F-cagtattctcaaccgtctatc	5'-R-ggcagtgtgtacaaaactgtg	382	56
	15	5'-F-ctgtaccatatctggtgccc	5'-R-cattcccaaattgcttgctgc	328	56
<i>RAF1</i>	2	5'-F-ctttatgtattgtgtcttgggttg	5'-R-gaacatgacctaattgtgctcc	371	56
	3	5'-F-ctgtgccacaccttccaagg	5'-R-tcaggcccagcttaacgtg	398	56
	4	5'-F-cttgctgtgtggccttgagc	5'-R-gagaaatctctgttatgcctggc	276	56
	5	5'-F-ggaggccaagaaatgaagttgtc	5'-R-ctagaatccagacctgtcagtc	313	56
	6	5'-F-tgcaaaagcaaggcatgctg	5'-R-cgtagagaggagggaatgcg	283	56
	7	5'-F-ggtgttacaggtagagtttgcc	5'-R-ccagagacctgagaaagtgttg	381	59
	8&9	5'-F-tgttcttgacatcctcctc	5'-R-actgaaccctaattggcagg	396	56
	10	5'-F-ggttgatcctttgatgcctc	5'-R-gagcactcagtcctcctc	292	56
	11	5'-F-gccgtatctgtgtaggtatgtg	5'-R-gcggcacagtccactaactc	291	56
	12	5'-F-acagcacagaacccactgtc	5'-R-gaaggctttctgatcctgg	350	56
	13	5'-F-aacactccttgagccagg	5'-R-accgagagccacttgtagatg	248	56
	14	5'-F-gacagaggtgaagtgagag	5'-R-cggggaaatgtacagaaacgc	324	56
	15	5'-F-aatgaaaggacagcctggc	5'-R-accctctagctgcttaggc	295	56
	16	5'-F-agcagctagagggttaggac	5'-R-ctcccacttatattgccatc	285	56
	17	5'-F-ccaggtcctctacaagatgg	5'-R-gcctctggagaaaggagc	315	56
		F: 5'-gtaaaacgacggccagt	R: 5'-aggaaacagctatgacc		
		(F: M13 forward 配列 <sup>a)</sup> )	(R: M13 reverse 配列 <sup>a)</sup> )		

補足.表 2 続き

遺伝子	エクソン	Forward	Reverse	PCR 産物の 長さ(bp)	アニーリング 温度(°C)
<i>SOS1</i>	1	5'-F-gagccttcacctcaggag	5'-R-atcaaatgccagttcctctgc	305	56
	2	5'-F-ccgagctgtacagccatcag	5'-R-gctcaaatgtgtgtctagtc	287	56
	3	5'-F-caggatgtgatattccccctag	5'-R-ccttctcaccacataaatctctgg	552	56
	4	5'-F-gttggaagcacaggcctc	5'-R-ctggagatattccccaacac	447	56
	5	5'-F-cagagaacttagagcatttcac	5'-R-gtgatcatgaattaagtccac	459	56
	6	5'-F-tgcaaattgtacaccttgcag	5'-R-agctggaaagaagtaagactc	448	56
	7&8	5'-F-tgtgctcgcatagtcgtgcc	5'-R-cactaatgtgcagggtactcac	521	56
	9	5'-F-gcctgtcacaagatataacc	5'-R-gagggaaactgggacccctg	476	56
	10(前半)	5'-F-gtgaataccttctcagtgcag	5'-R-cttctcagctgacttggcag	545	56
	10(後半)	5'-F-ggcagccaagacttctgtgtg	5'-R-ggcacaataaacccatgcagg	524	56
	11	5'-F-gtccaaagccttctacttggc	5'-R-gaaaaggatcttagctcaatctc	317	56
	12	5'-F-gactggtgaaaacgtttgtgg	5'-R-ctcctgttttgggaaaggctc	327	56
	13	5'-F-caaacaaggagaggggtgac	5'-R-tactgagcccaatgacatc	452	56
	14	5'-F-gcaaagatacattcaggtgtc	5'-R-gcctgcctggccttattac	503	56
	15	5'-F-gttttcacagaccttctgttgg	5'-R-gacagagcaaaactccgtctc	397	56
	16	5'-F-cgccacccccctactctctac	5'-R-tagcttaggctgggacctgtg	516	56
	17	5'-F-gggcgtttctgttagcctag	5'-R-ttctaaagggttcagggtgc	376	56
	18	5'-F-ggcaactgagatggtacagtg	5'-R-ctcccctataaaataaacctgcc	392	56
	19	5'-F-ggcaggtttatttataggggag	5'-R-ggaagtgggatattcctggac	454	56
	20(前半)	5'-F-tagctgaattttaccaggcac	5'-R-ctgtggtactggaagcaccag	337	56
	20(後半)	5'-F-ccacacctctgcagcaggag	5'-R-gttggtggagttagaattgtc	391	56
	21	5'-F-cttctcaaaagtaagtagtaatgagg	5'-R-gtaccaatgctgccagaccc	346	56
	22	5'-F-gtctgcatgctttatggcag	5'-R-gagaactaaactagacagccg	415	56
	23	5'-F-ccaccacgagaacctgtgag	5'-R-gctggcacattcagtgcatcc	479	56
		F: 5'-gtaaaacgacggccagt	R: 5'-aggaaacagctatgacc		
		(F: M13 forward 配列 <sup>a)</sup> )	(R: M13 reverse 配列 <sup>a)</sup> )		

補足.表 2 続き

遺伝子	エクソン	Forward	Reverse	PCR 産物の 長さ(bp)	アニーリング 温度(°C)
<i>SHOC2</i>	1	5'-F-gctgattacttcttcaagccag	5'-R-gagggactgcaatttggtactg	536	56
<i>NRAS</i>	1	5'-F-ctccagaagtgtgaggccg	5'-R-tgatccgacaagtgagagac	384	60
	2	5'-F-cagataggcagaaatgggcttg	5'-R-ttcccagtagcaagcttcac	528	60
	3	5'-F-gcctcccaaagtgtgagattg	5'-R-ggatcacatctctaccagag	355	60
	4	5'-F-ggattgtgtccgttgagctagc	5'-R-gacaataacaccagcactcctc	323	60
		F: 5'-gtaaaacgacggccagt	R: 5'-aggaaacagctatgacc		
		(F: M13 forward 配列 <sup>a</sup> )	(R: M13 reverse 配列 <sup>a</sup> )		

<sup>a</sup>プライマーの 5' 端および 3' 端には、シークエンسプライマーとして使用するために M13 forward および M13 reverse 配列を付加した。

補足表 3. CFC 症候群患者における原因遺伝子別の臨床症状のまとめ

	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1/2</i>
患者数	38	8	8
性別			
男性	19/36 (53%)	6/8 (75%)	3/8 (38%)
女性	17/36 (47%)	2/8 (25%)	5/8 (63%)
腫瘍			
パピローマ	2/20 (10%)	0/3 (0%)	0/1 (0%)
その他の腫瘍	4/22 (18%) <sup>a</sup>	1/5 (20%) <sup>b</sup>	0/2 (0%)
成長・発達			
成長障害	26/27 (96%)	6/6 (100%)	5/5 (100%)
発達遅滞	37/37 (100%)	8/8 (100%)	7/7 (100%)
心臓			
肥大型心筋症	9/36 (25%)	4/8 (50%) <sup>f</sup>	0/6 (0%)
肺動脈狭窄	12/36 (33%)	2/8 (25%)	2/7 (29%)
先天性心疾患 <sup>c</sup>	10/37 (27%)	1/8 (13%)	2/7 (29%)
不整脈	7/36 (19%)	3/8 (38%)	0/6 (0%)
中枢神経系			
脳構造異常 <sup>d</sup>	7/19 (37%)	0/1 (0%)	0/3 (0%)
けいれん	14/27 (52%)	1/2 (50%)	1/4 (25%)
顔面・頭蓋			
相対的大頭症	19/23 (83%)	6/7 (86%)	6/6 (100%)
側頭部狭小	15/26 (58%)	6/6 (100%)	3/4 (75%)
高い額	23/27 (85%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)
眼瞼上部の低形成	17/23 (74%)	6/6 (100%)	3/3 (100%)
筋・骨格			
低身長	25/31 (81%)	8/8 (100%)	4/6 (67%)
皮膚			
カールした毛髪	29/32 (91%) <sup>e</sup>	4/7 (57%)	5/5 (100%)
伸びの良い皮膚	21/28 (75%)	5/5 (80%)	2/4 (50%)
湿疹	10/27 (37%)	1/5 (20%)	0/4 (0%)
角化した皮膚	13/25 (52%) <sup>e</sup>	0/5 (0%)	0/4 (0%)
手掌・足底の深いしわ	22/29 (76%)	5/5 (100%)	2/4 (50%)
カフエオレ斑	4/21 (19%)	1/5 (20%)	0/4 (0%)
黒子	8/20 (40%)	1/4 (25%)	2/5 (40%)
母斑	4/20 (20%)	0/5 (0%)	1/4 (25%)

<sup>a</sup>それぞれ急性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、若年性骨髄単球性白血病、血管腫を呈した。<sup>b</sup>石灰化上皮腫を呈した。<sup>c</sup>心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、動脈管開存症、左上大静脈遺残、肺動静脈瘻を含む。<sup>d</sup>I 脳室周囲白質軟化症、脳室拡大、脳梁欠損を含む。<sup>e</sup>*KRAS* 変異陽性患者に比べ *BRAF* 変異陽性患者で有意に頻度が高い(P<0.05、フィッシャー検定)。<sup>f</sup>*MAP2K1/2* 変異陽性患者に比べ *KRAS* 変異陽性患者で有意に頻度が高い(P<0.05、フィッシャー検定)。

補足表 4. これまでに全国疫学調査マニュアル(第2版)に則って実施された難治性疾患に対する全国疫学調査のまとめ

疾患	有病率	回答率(%)	文献
重症筋無力症	11.8/100,000	72.2	[Murai et al. 2011] <sup>1)</sup>
特発性心筋症	DCM 14.0/100,000 HCM 17.3/100,000 RCM 0.2/100,000	58.4	[Miura et al. 2002] <sup>2)</sup>
モヤモヤ病	0.54/100,000	56.8	[Kuriyama et al. 2008] <sup>3)</sup>
成人ステイル病	0.73/100,000 (男性) 1.47/100,000 (女性)	53.6	[Wakai et al. 1997] <sup>4)</sup>
突発性難聴	3.9/100,000 (1972 年) 14.2/100,000 (1987 年) 19.4/100,000 (1993 年) 27.5/100,000 (2001 年)	56.7 40.2 49.6 50.0	[Teranishi et al. 2007] <sup>5)</sup>
慢性膵炎	45.4/100,000 (男性) 12.4/100,000 (女性)	41.0	[Lin et al. 2000] <sup>6)</sup>
急性膵炎	45.1/100,000	39.3	[Sato et al. 2011] <sup>7)</sup>
自己免疫性膵炎	0.82/100,000	33.4	[Nishimori et al. 2007] <sup>8)</sup>

DCM, dilated cardiomyopathy 拡張型心筋症; HCM, hypertrophic cardiomyopathy 肥大型心筋症; RCM, restrictive cardiomyopathy 拘束型心筋症.

補足.表 5. 遺伝性疾患における有病率・発生率のまとめ

遺伝性疾患の分類	疾患名	有病率/発生率	詳細	診断方法	Reference
染色体の数の異常	Down 症候群	5.82/10,000 出生	日本における 1980-1997 年の 18 年間の有病率	染色体検査	[Hoshi et al. 1999] <sup>9)</sup>
	Turner 症候群	5.7/100,000 出生 11.8/100,000 (女性)	過去の 9 つの報告より算出した有病率	染色体検査	[Hook and Warburton 1983] <sup>10)</sup>
		8.5/1,000,000 (女性) 40/100,000 (女性)	デンマークにおける 1970-2001 年の平均発生率 1970-1980 年に出生したコホートにおける累積発生率	染色体検査	[Stochholm et al. 2006] <sup>11)</sup>
	Klinefelter 症候群	40/100,000 (成人男性)	デンマークにおいて 1931-2000 年に出生した男性コホートにおける有病率	染色体検査	[Bojesen et al. 2003] <sup>12)</sup>
微細欠失と重複症候群 (隣接遺伝子症候群)	Williams 症候群	1/7,500	ノルウェーのアーケシュフースにおける有病率	分子遺伝学的検査	[Stromme et al. 2002] <sup>13)</sup>
	Smith-Magenis 症候群	1/25,000	テキサス州ハリス郡における 2 年間の有病率	分子遺伝学的検査	[Greenberg et al. 1991] <sup>14)</sup>
片親性ダイソミーと インプリンティング の異常	Prader-Willi 症候群	13/100,000 (確定診断例) 20/100,000 (疑い症例を含む)	スウェーデン南西部の 7-25 歳の有病率	臨床診断	[Akefeldt et al. 1991] <sup>15)</sup>
	Angelman 症候群	1/10,000	デンマークのフーネンにおける有病率	臨床診断	[Petersen et al. 1995] <sup>16)</sup>
単一遺伝子疾患	Cornelia de Lange 症候群	0.5/100,000	デンマークにおける有病率	臨床診断	[Beck 1976] <sup>17)</sup>
	脆弱 X 症候群	1/6,045 (男性)	オランダにおける有病率	分子遺伝学的検査	[de Vries et al. 1997] <sup>18)</sup>
	Rett 症候群	1/15,000 (女性)	スウェーデン南西部における有病率	臨床診断	[Hagberg 1985] <sup>19)</sup>
	Sotos 症候群	1/20,000	神奈川県立こども病院においてダウン症の 有病率から算出した有病率		[Kurotaki et al. 2003] <sup>20)</sup>
	Kabuki 症候群	1/32,000 出生	神奈川県における 1971-1986 の 16 年間の有病率	臨床診断	[Niikawa et al. 1988] <sup>21)</sup>
	Alexander 症候群	1/2,700,000	日本における全国疫学調査で推計された有病率	分子遺伝学的検査	[Yoshida et al. 2011] <sup>22)</sup>
	Smith-Lemli-Opitz 症候群	1/26,500	1999 年 6 月 1 日から 2000 年 5 月 31 日の間の カナダのオンタリオ州における発生率	血漿および羊水中の 7DHC 濃度測定	[Nowaczyk et al. 2001] <sup>23)</sup>

7DHC, 7-dehydrocholesterol

## 文献

- (1) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, Nomura Y, Motomura M, Yoshikawa H, Nakamura Y, Kawaguchi N, Onodera H, Araga S, Isobe N, Nagai M, Kira J: Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011; 305: 97-102.
- (2) Miura K, Nakagawa H, Morikawa Y, Sasayama S, Matsumori A, Hasegawa K, Ohno Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y: Epidemiology of idiopathic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide survey. *Heart* 2002; 87: 126-130
- (3) Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M, Wakai K, Tamakoshi A, Hashimoto S, Tsuji I, Inaba Y, Yoshimoto T: Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Stroke* 2008; 39: 42-47.
- (4) Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A, Ohno Y, Kawamura T, Aoki R, Kojima M, Lin Y, Hashimoto S, Inaba Y, Minowa M, Aizawa S, Ichikawa Y, Miyasaka N: Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol* 1997; 7: 221-225.
- (5) Teranishi M, Katayama N, Uchida Y, Tominaga M, Nakashima T: Thirty-year trends in sudden deafness from four nationwide epidemiological surveys in Japan. *Acta Otolaryngol* 2007; 127: 1259-1265.
- (6) Lin Y, Tamakoshi A, Matsuno S, Takeda K, Hayakawa T, Kitagawa M, Naruse S, Kawamura T, Wakai K, Aoki R, Kojima M, Ohno Y: Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2000; 35: 136-141.

- (7) Satoh K, Shimosegawa T, Masamune A, Hirota M, Kikuta K, Kihara Y, Kuriyama S, Tsuji I, Satoh A, Hamada S: Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2011; 40: 503-507.
- (8) Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M: Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 18: 6-8.
- (9) Hoshi N, Hattori R, Hanatani K, Okuyama K, Yamada H, Kishida T, Yamada T, Sagawa T, Sumiyoshi Y, Fujimoto S: Recent trends in the prevalence of Down syndrome in Japan, 1980-1997. *Am J Med Genet* 1999; 84: 340-345.
- (10) Hook EB, Warburton D: The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet* 1983; 64: 24-27.
- (11) Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH: Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3897-3902.
- (12) Bojesen A, Juul S, Gravholt CH: Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 622-626.
- (13) Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K: Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17: 269-271.
- (14) Greenberg F, Guzzetta V, Montes de Oca-Luna R, Magenis RE, Smith AC, Richter SF, Kondo I, Dobyns WB, Patel PI, Lupski JR: Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del(17)(p11.2). *Am J Hum Genet* 1991; 49: 1207-1218.



- (15) Akefeldt A, Gillberg C, Larsson C: Prader-Willi syndrome in a Swedish rural county: epidemiological aspects. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 715-721.
- (16) Petersen MB, Brondum-Nielsen K, Hansen LK, Wulff K: Clinical, cytogenetic, and molecular diagnosis of Angelman syndrome: estimated prevalence rate in a Danish county. *Am J Med Genet* 1995; 60: 261-262.
- (17) Beck B: Epidemiology of Cornelia de Lange's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65: 631-638.
- (18) de Vries BB, van den Ouweland AM, Mohkamsing S, Duivenvoorden HJ, Mol E, Gelsema K, van Rijn M, Halley DJ, Sandkuijl LA, Oostra BA, Tibben A, Niermeijer MF: Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. Collaborative Fragile X Study Group. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 660-667.
- (19) Hagberg B: Rett syndrome: Swedish approach to analysis of prevalence and cause. *Brain Dev* 1985; 7: 276-280.
- (20) Kurotaki N, Harada N, Shimokawa O, Miyake N, Kawame H, Uetake K, Makita Y, Kondoh T, Ogata T, Hasegawa T, Nagai T, Ozaki T, Touyama M, Shenhav R, Ohashi H, Medne L, Shiihara T, Ohtsu S, Kato Z, Okamoto N, Nishimoto J, Lev D, Miyoshi Y, Ishikiriya S, Sonoda T, Sakazume S, Fukushima Y, Kurosawa K, Cheng JF, Yoshiura K, Ohta T, Kishino T, Niikawa N, Matsumoto N: Fifty microdeletions among 112 cases of Sotos syndrome: low copy repeats possibly mediate the common deletion. *Hum Mutat* 2003; 22: 378-387.
- (21) Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, Matsuura N, Ishikiriya S, Tonoki H, Ishikawa N, Yamada Y, Fujita M, Umemoto H, Iwama Y, Kondoh I, Fukushima Y, Nako Y,

Matsui I, Urakami T, Aritaki S, Hara M, Suzuki Y, Chyo H, Sugio Y, Hasegawa T, Yamanaka T, Tsukino R, Yoshida A, Nomoto N, Kawahito S, Aihara R, Toyota S, Ieshima A, Funaki H, Ishitobi K, Ogura S, Furumae T, Yoshino M, Tsuji Y, Kondoh T, Matsumoto T, Abe K, Harada N, Miike T, Ohdo S, Naritomi K, Abushwereb AK, Braun OH, Schmid Erich: Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet* 1988; 31: 565-589.

- (22) Yoshida T, Sasaki M, Yoshida M, Namekawa M, Okamoto Y, Tsujino S, Sasayama H, Mizuta I, Nakagawa M: Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis. *J Neurol* 2011.
- (23) Nowaczyk MJ, McCaughey D, Whelan DT, Porter FD: Incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome in Ontario, Canada. *Am J Med Genet* 2001; 102: 18-20.

## 12. 図

図1

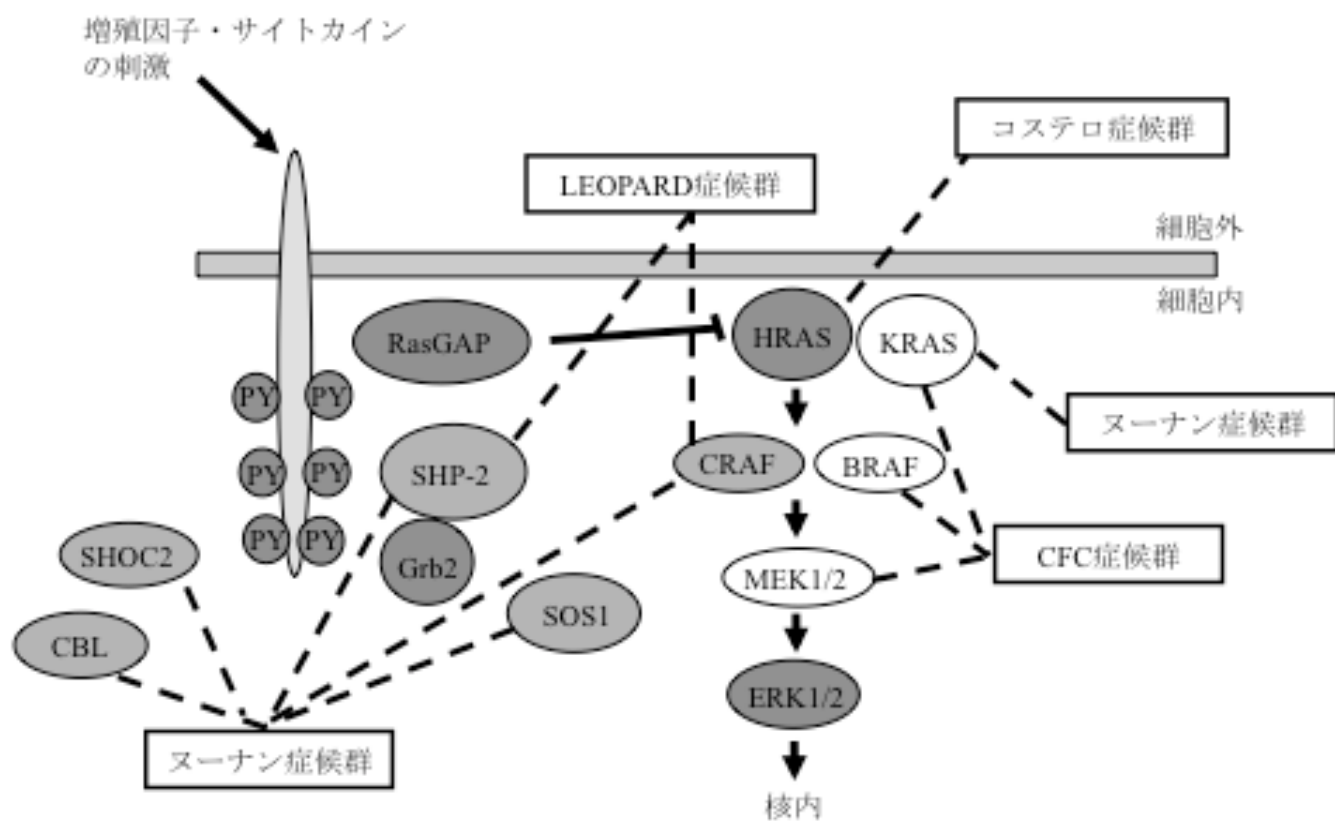


図2

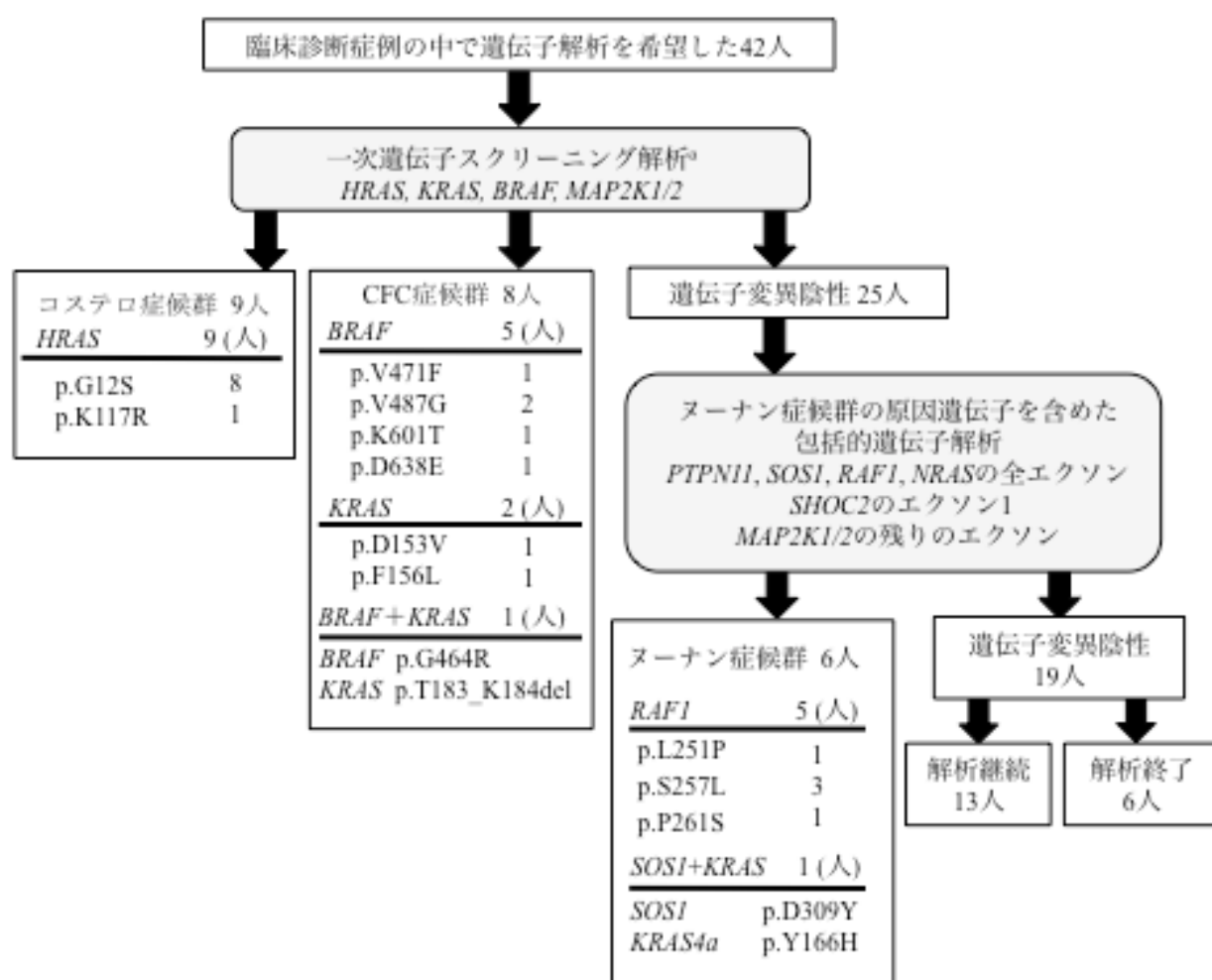


図3

